

Die Hautreaktion vom verzögerten Typ
bei zytostatisch therapierten malignen
Neubildungen im Kindesalter

Disbui. München

1987

Christoph Wilmanns





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554822_0041

Aus der Von Haunerschen Kinderklinik der Universität
München

Vorstand: Prof. Dr. Dr. med Hans Beat Hadorn

Die Hautreaktion vom verzögerten Typ
bei zytostatisch therapierten malignen
Neubildungen im Kindesalter

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwigs-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von
Christoph Wilmanns

aus
Marburg / Lahn

Jahr

1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter	Prof. Dr. O. Goetz
Mitberichterstatter	1) Prof. Dr. Dr. H.-B. Hadorn 2) Prof. Dr. H. J. Kolb
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter	
Dekan	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung	1. 10. 1987

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
Methodik	7
Allgemeine Methodik	7
Auswahl der Patienten und Testplanung	7
Beschreibung des Teststempels	8
Technik der Stempelapplikation	9
Technik der Ablesung	11
Der Score	12
Normalwerte im Kindes- und Jugendalter	14
Anergie, Hypoergie und Normergie	16
Spezielle Methodik	18
Einteilung der malignen Neubildungen	18
Scorewertverläufe	19
Prognostische Relevanz	20
Diagnostische Relevanz	21
Weitere immunologische Einflußgrößen	23
Statistische Methoden	25
Ergebnisse	26
Allgemeine Ergebnisse: Die Scorewerte in den einzelnen Therapieprotokollen	26
Neuroblastom	26
Rhabdomyosarkom	28
andere Weichteiltumoren	29
Ewing-Sarkom	32
Osteosarkom	33

Akute lymphatische Leukämie	35
Non-Hodgkin-Lymphom, Nicht-B-Zell-Typ	38
Non-Hodgkin-Lymphom, B-Zell-Typ	39
Morbus Hodgkin, Stadium II und III	40
Morbus Hodgkin, Stadium IV	42
Akute myeloische Leukämie	43
Spezielle Ergebnisse	45
Die Scorewerte während der ersten 3	
Monate der zytostatischen Therapie	45
Die prognostische Relevanz des Scores	50
Die diagnostische Relevanz des Scores	54
Weitere immunologische Parameter	61
Diskussion	73
Zusammenfassung	86
Ausblick	88
Anhang	
Liste wichtiger Patientendaten	
Abkürzungen, generic-names und Handels-	
namen der in der vorliegenden	
Arbeit vertretenen Zytostatika	
Literaturverzeichnis	

Einleitung

An der Bekämpfung maligner Tumore durch die körpereigene Immunabwehr sind eine Vielzahl von Bestandteilen des spezifischen und des unspezifischen Immunsystems beteiligt: Das T-Lymphozytensystem, das B-Lymphozytensystem, die Granulozyten, das Makrophagensystem und als Informationsträger zwischen und innerhalb der Systeme Mediatoren.

Mediatoren sind das Interferon, Lymphokine oder Zytokine. Sie holen Effektorzellen an den Ort des Geschehens und halten sie dort fest, sie sorgen am Ort des Geschehens für adäquate Umgebungsbedingungen und steuern die Aktivität der an der Abwehrreaktion beteiligten Zellen.

Die Rolle des humoralen Immunsystems bei der Bekämpfung von malignen Tumoren ist noch nicht vollständig geklärt. Bei mehreren menschlichen Tumoren sind Antikörper gegen Tumorantigene entdeckt worden. Ihr Einsatz erfolgt im Rahmen antikörperabhängiger zellvermittelter Zytotoxizität oder im Rahmen komplementabhängiger Zytotoxizität (23).

An der zellulären Abwehr maligner Tumore sind gegen bestimmte Antigene sensibilisierte T-Lymphozyten, mit Antikörpern beladene Lymphozyten und Makrophagen, sowie durch Mediatorstoffe zu unspezifischer Zytotoxizität aktivierte Lymphozyten und Makrophagen beteiligt (22,40). Eine zentrale Rolle wird den Killerzellen beigemessen. Im Tierexperiment und am Menschen konnte ein Zusammenhang zwischen der Aktivität von Killerzellen und Remissionsraten maligner Tumore nachgewiesen werden (71).

In-vitro-Untersuchungen immunologischer Parameter erbrachten oft nicht die erhoffte klinische Aussagekraft. Ausnahmen bilden Untersuchungen von T_4 - und T_8 -Lymphozyten bei der Immunmangelkrankheit AIDS oder quantitative Immunglobulinbestimmungen beim Plasmozytom oder bei chronischen Allergien. Bei malignen Tumoren konnte für immunologische in-vitro-Untersuchungen nur in Einzelfällen eine diagnostische oder eine prognostische Relevanz nachgewiesen werden (25,49,50,56).

Thema dieser Arbeit ist die Untersuchung der diagnostischen und der prognostischen Aussagekraft der Hautreaktion vom verzögerten Typ (DCH = delayed cutaneous hypersensitivity) als in-vivo-Test der zellvermittelten Immunität bei zytostatisch therapierten malignen Neubildungen im Kindesalter. Die Hautreaktion vom verzögerten Typ ist bisher die einzige Möglichkeit, in klinisch anwendbarer Form in vivo eine zellvermittelte Immunreaktion darzustellen (29).

Eine Hautreaktion vom verzögerten Typ wird durch eine Immunantwort Typ IV nach Coombs und Gell verursacht (41). Eine typische DCH verursacht die intradermale Applikation von 0,1 μ g Tuberkulin bei einem zuvor gegen Mycobakterium tuberculosis sensibilisierten Menschen.

In den ersten 10 Stunden nach Antigenapplikation zeigt sich keine Reaktion. Danach erscheint am Reaktionsort ein Erythem und eine Induration, die rasch an Größe zunehmen und ihre maximale Ausdehnung nach 24-72 Stunden

erreichen. Die Rückbildung kann bis zu einigen Wochen dauern (41). Im histologischen Bild kommt es zunächst zu einer Steigerung der Kappilarpermeabilität mit Ödembildung. Es folgt eine Infiltration von polymorphkernigen Granulozyten um die 4. Stunde und daraufhin eine Infiltration von Makrophagen, die im Infiltrat um die 24. Stunde mit 50-60 % ihren maximalen Zellanteil erreichen. Nach der 24. Stunde steigt die Zahl der Lymphozyten rasch an, während die der Makrophagen wieder abfällt. Nach 48 Stunden besteht das Infiltrat zu 30 % aus Makrophagen und zu 70 % aus Lymphzyten (41).

Ein Hautteststempel, der reproduzierbar und aussagekräftig ist, muß folgenden qualitativen und quantitativen Anforderungen genügen: Auslösung einer starken zellvermittelten Immunantwort, Auslösung einer qualitativ und quantitativ dosisabhängig konstanten DCH, ubiquitäre Verbreitung der verwendeten Antigene, Teilhabe an den Impfprogrammen verschiedener Nationen, eine kalkulierbare Antigenexposition über geographische, rassische und ökonomische Grenzen hinweg und Standardisierung in der Art, der Anzahl, der Konzentration und der Menge der verwendeten Antigene, der Art der Antigenapplikation und der Art der Ergebnisinterpretation (4,41).

Eine einheitliche Anwendung der DCH als klinischer Parameter scheiterte bis vor wenigen Jahren an der mangelnden Standardisierung (41,60,68). Seit einigen Jahren ist der Vielfachantigen-Hautteststempel "Multitest" auf dem

Markt. Für dessen Herstellung wurden 7 Antigene ausgewählt, die den oben genannten qualitativen Kriterien am besten entsprachen. Er ist quantitativ standardisiert durch folgende Eigenschaften:

- 1) er enthält eine definierte Anzahl von 7 Antigenen
- 2) die Antigene haben eine definierte Konzentration und Zusammensetzung
- 3) die Antigene sind in einer 70 %-igen Glycerinlösung gelöst, die zugleich als Kontrolllösung dient
- 4) Antigenlösungen und Kontrolllösung befinden sich auf 8 Testköpfen, die gleich aufgebaut sind.

Der Multiteststempel ermöglicht damit eine standardisierte Applikation, eine Reproduktion der Ergebnisse und einen Vergleich der Ergebnisse zwischen verschiedenen Individuen und Populationen (18,21,41,46,48,68).

Es konnte gezeigt werden, daß zwischen verschiedenen Ländern und Rassen Unterschiede in der Auftretenshäufigkeit positiver Reaktionen auf einzelne Antigene bestehen, daß aber sowohl die Anzahl aller positiven Reaktionen als auch die Summe der Durchmesser aller positiven Reaktionen weitgehend einheitlich ausfallen (17,47,64,73). Eine über 7 europäische Länder angelegte Studie von Roumantzeff et al (73) zeigte, daß sich geographische Unterschiede durch die gleichzeitige Anwendung von 7 Antigenen minimieren lassen.

Ein Boostereffekt konnte bei mehrfacher Anwendung des Multiteststempels in verschiedenen Zeitabständen nicht beobachtet werden (21,59). Lediglich für die beiden Anti-

gene Tetanus und Streptokokken fand sich nur nach der ersten Testung eine leichte Abnahme der Stärke der DCH (59). Auf die Blutspiegel verschiedener Immunglobuline konnten vereinzelt vorübergehende Einflüsse festgestellt werden, die keine Auswirkungen auf die immunologische Funktionslage der betroffenen Personen hatten (57,59).

Der Multiteststempel dient zur Erhebung der Hautreaktion vom verzögerten Typ in der vorliegenden Arbeit. Zentraler Parameter ist der Score als die Summe der Durchmesser aller positiven Reaktionen. Als Produkt aus Anzahl und Durchmessern aller positiven Reaktionen eignet er sich besonders zur Verlaufsbeobachtung. Seine Charakterisierung geschieht durch den Vergleich mit anderen immunologischen Parametern wie den Leukozytenzahlen und den absoluten Lymphozytenzahlen, durch Analyse seiner Korrelation mit dem individuellen Infektionsrisiko, sowie durch Untersuchung seiner Beeinflussbarkeit durch Zytostatika oder durch maligne Neubildungen selber. Sein klinischer Stellenwert wird geprüft durch Untersuchungen über seine diagnostische und seine prognostische Relevanz in Bezug auf das Infektionsrisiko, Therapieansprechbarkeit und Therapieerfolg.

Über die Immunologie maligner Neubildungen im Kindesalter liegen bisher nur wenige klinisch orientierte Publikationen vor (24,25,63), weil die Fallzahl maligner Neubildungen im Kindesalter gering ist und weil es im



Kindesalter und vor allem im Vorschulalter schwierig ist, Kinder zur Bildung statistischer Kontrollkollektive zu finden..

2 Arbeiten seien hervorgehoben: Ebell et al (24) publizierten 1985 Ergebnisse über das Scoreverhalten bei verschiedenen zytostatisch therapierten malignen Neubildungen im Kindesalter bei Verwendung des Multiteststempels. Eife (25) publizierte 1978 Ergebnisse über das Verhalten von 3 spezifischen Parametern des zellulären Immunsystems, der spontanen Lymphozytenproliferation, der PHA-induzierten Blastentransformation und der Lymphotoxinbildung PHA-stimulierter Lymphozyten, sowie über das Verhalten der Leukozytenzahlen und der absoluten Lymphozytenzahlen bei Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie unter Chemo- und Radiotherapie.

Methodik

Allgemeine Methodik

Auswahl der Patienten und Testplanung

In einem Zeitraum von 1 1/2 Jahren wurden 31 Kinder mit malignen Neubildungen der Von-Haunerschen Kinderklinik der Universität München ^{untersucht}. Das Alter der Patienten reichte von 1 3/4 bis 17 Jahre. Es wurden 148 Stempel appliziert. Der Beobachtungszeitraum zur Erfassung der klinischen Verläufe erstreckte sich bis maximal 50 Monate nach Beginn der Hauttestuntersuchungen. Für die Untersuchung mit dem Hautteststempel mußten 2 Voraussetzungen erfüllt sein:

- 1) Die Patienten durften noch nicht zytostatisch, vorbehandelt sein
- 2) Der physische und der psychische Zustand der Patienten ließ die zusätzliche Strapaze der Hauttestuntersuchungen zu.

Wegen Nichterfüllung vor allem der 2. Voraussetzung schieden mehrere Patienten aus. Das Spektrum der vertretenen Erkrankungen verteilt sich entsprechend der Auftretenshäufigkeit der einzelnen Erkrankungen.

Die erste Hauttestung erfolgte vor Beginn oder in den ersten Tagen nach Beginn der zytostatischen Therapie. Für jedes Therapieschema wurden spezielle Testzeitpunkte ausgewählt, zu Beginn oder am Ende eines Therapieblockes, bei Wechseln in der Art der verabreichten Zytostatika oder bei Dosiswechseln. Kontrolltestungen erfolgten 1/2

bis 1 Jahr nach Beendigung der zytostatischen Therapie. Wenn die festgelegten Testzeitpunkte aus organisatorischen Gründen nicht eingehalten werden konnten, kam es zu einer eher zufälligen Zeitverteilung der Scorewerte.

Beschreibung des Teststempels

Der Vielfachantigenstempel Multitest^R wird von der Firma Merieux (Lyon, Frankreich) hergestellt. Er besteht aus einem inerten Kunststoffmaterial. Auf 8 Testköpfen sind 9 feine Spitzen quadratisch angeordnet, die ^{mit} den Antigenlösungen und in einem Fall mit der Kontrolllösung benetzt sind (Abb. 1,2, Tab. 1). Die Anordnung und die Befestigung der Testköpfe gewährleisten bei ausreichender Elastizität und Festigkeit des Applikators eine präzise Applikation.

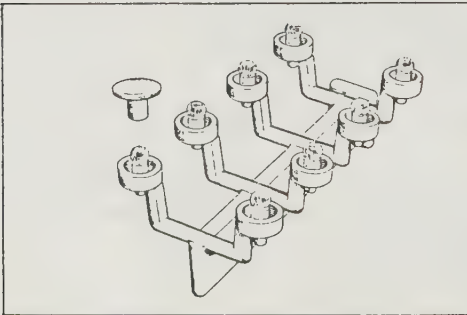


Abb. 1: Darstellung des
Teststempels

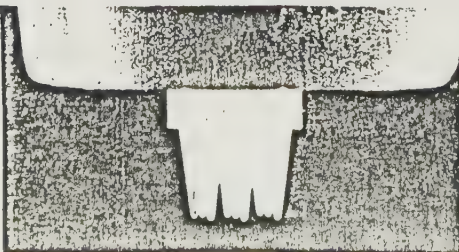


Abb. 2: Photo eines Test-
kopfes

Testkopf	Antigen	Antigen-Konzentration
1	Tetanus	550 000 ME/ml (x)
2	Diphtherie	1 100 000 ME/ml (x)
3	Streptokokken (c)	2 000 ME/ml (x)
4	Alttuberkulin	300 000 I. E./ml (xx)
5	Glycerin-Kontrolle	70 % (xxx)
6	Candida albicans	2 000 ME/ml (x)
7	Trichophyton mentagr.	150 ME/ml (x)
8	Proteus mirabilis	150 ME/ml (x)

Tabelle 1: Zusammensetzung der Antigenlösungen

Anmerkungen: 1 ME = 1 Merieux-Einheit

1 Merieux-Einheit eines Antigens entspricht der Konzentration, die am gegen dieses Antigen sensibilisierten Mehrschweinchen nach einer standardisierten intradermalen Applikation eine DCH-Reaktion von 100 mm^2 zwischen der 18. und 24. Stunde post applikationem bewirkt. (x)

I. E. = Internationale Einheiten (Tuberkulin) nach Ph. Eur.
(xx)

Alle Antigene sind in einer 70 % Glycerinlösung gelöst.
Die Glycerin-Kontrolllösung dient zur Aufdeckung unspezifischer allergischer Reaktionen auf Glycerin. (xxx)

Technik der Stempelapplikation

Als Teststelle wird vom Hersteller wegen einem günstigen Hautaufbau die Volarseite des Unterarmes empfohlen.

Als Ausweichmöglichkeiten werden der Oberarm und die Intrascapularregion des Rückens angegeben. Da bei kleinen Kindern der Unterarm für die Testung zu dünn und die Haut zu zart ist, ^{in der vorliegenden Arbeit} wurde als Testort die Außenseite des Oberarmes verwendet. Bei Testungen in kürzeren Zeitabständen wurde wechselseitig auf dem linken und dem rechten Oberarm getestet.

Die Applikation des Teststempels erfolgte standardisiert: Der Stempel wird mit seinen Köpfen nach oben gerichtet auf eine harte Unterlage geklopft, um eine optimale Benetzung der Köpfe zu erzielen. Die Applikationsstelle wird auf der Haut desinfiziert. Die Haut wird mit einer Hand straff gespannt und nach Entfernung der Schutzkappen von den Testköpfen wird der Stempel mit seinem T-Stück nach proximal gerichtet aufgedrückt. Der Aufdruck ist fest und dauert etwa 5 Sekunden, er erfolgt zunächst senkrecht und dann in die 4 seitlichen Richtungen. An den Aufdruckstellen der 8 Stempelköpfe sieht man anschließend einen kreisrunden Abdruck und in deren Mitte 9 kleine Hautperforationen in rechteckiger Anordnung, die von einem Tropfen der Lösungen benetzt sind (Abb. 3). Die Lösungen läßt man 2-3 Minuten einwirken und saugt den Überschuß dann mit einem sterilen Tupfer ab. Das Absaugen geschieht in senkrechter Richtung zum Stempel, damit sich keine Lösungen vermischen. Die Grenzen der Applikationsfläche werden mit einem Stift markiert.

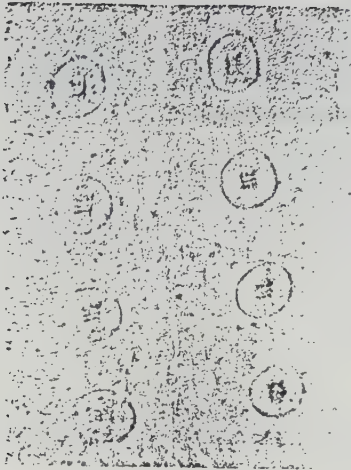


Abb. 3: Die Teststelle kurz nach einer regelrecht ausgeführten Stempelapplikation

Technik der Ablesung

Das Ablesen der Ergebnisse erfolgte nach 48 Stunden. Es ist ebenfalls standardisiert: Als Maß für die positive Reaktion dient die Induration der Haut, die mit einem Schreiber umfahren wird. Die Durchmesser werden mit Hilfe einer Ablesescheibe (Abb. 4) ausgemessen und auf einem Auswertungsbogen (Abb. 5) notiert. Bei ovaler Indurationsfläche werden die senkrecht aufeinanderstehenden Durchmesser ausgemessen und nach $\frac{a+b}{2}$ gemittelt. Eine Reaktion ist positiv, wenn ihr mittlerer Durchmesser größer als 2 mm ist. Reaktionen mit kleinerem Durchmesser werden einheitlich mit 0 bewertet. Bei positiver Glycerinreaktion darf das Testergebnis nicht gewertet werden.

Applikation und Ablesen sollten durch einen erfahrenen und immer denselben Untersucher erfolgen. Weil die Patienten ^{jedoch} oft weit entfernt wohnten, konnte ihnen, wenn

der Ablesetermin nicht mit einem ambulanten Behandlungs- oder Nachsorgetermin zusammenfiel, nicht zuge-
mutet werden, eigens zum Ablesen des Testergebnisses zu
erscheinen. Den Eltern wurde dann ein Brief mit Rückpor-
to mitgegeben, der Erklärungen zur Ablesetechnik und ei-
nen Abschnitt zum Eintragen des Testergebnisses enthielt.

Die Applikation wurde in allen 148 Fällen durch den
Autor vorgenommen, die Ablesung in 90 Fällen durch den
Autor und in 58 Fällen durch die Eltern, den Hausarzt o-
der durch den Patienten selber.

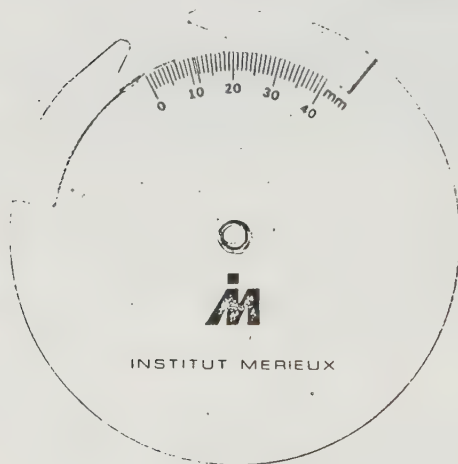


Abb. 4: Die Ablesescheibe

Der Score

Der Score ist die Summe der Durchmesser aller posi-
tiven Reaktionen. Er wird als Absolutwert in Millimeter
angegeben oder als Relativwert zu Referenzpopulationen
als anerg, hypoerg oder normerg.



MULTITEST MÉRIEUX

Testsystem mit 7 Antigenen und einer Kontrolle zur Bestimmung des Status der zellvermittelten Immunität

Patientenauswertungsbogen

--	--

Klinik/Station: _____

Name, Vorname _____

Alter: _____ Geschlecht: mann ☐ weibl ☐

Diagnose. _____

Art der Behandlung:

Lage der Antigene auf der Haut während
der Anwendung

proximal

Proteus	8			1 Tetanus
Trichophyton	7			2 Diphtherie
Candida	6			3 Streptokokkus
Kontrolle (Glycerin)	5			4 Tuberkulin

Ableitung nach 48 Stunden

Für jede Reaktion werden zwei Durchmesser bestimmt (in mm):

a) größter Durchmesser

b) größter Durchmesser senkrecht zum Durchmesser (a)



Eine Reaktion ist dann als positiv anzusehen, wenn der mittlere Durchmesser $\bar{x} \geq 2 \text{ mm}$ beträgt. Schwächere Reaktionen werden einheitlich mit Null festgesetzt.

Ablesungsergebnisse

[illegible]

Summe der mittleren Durchmesser aller pos. Reaktionen (mm)

**Zusammengesetztes
Abkürzungsverzeichnis**

Summe / Zahl der
pos. Reaktionen

Bemerkungen

Unterschrift des Arztes

Abb. 5: Der Patientenauswertungsbogen

Normalwerte im Kindes- und Jugendalter

Weil kein Kontrollkollektiv existiert, mußten Normwerte durch Diskussion von Normwerten aus anderen Arbeiten festgelegt werden.

In 4 Arbeiten amerikanischer Autoren (17,46), eines französischen Autors (58) und deutscher Autoren (24) wurden größere Kollektive gesunder Kinder getrennt nach verschiedenen Altersgruppen (17,24,46,58) und Geschlechtern (17,46,58) untersucht.

Alle 4 Autoren beschreiben eine gleiche qualitative Entwicklung der Scorewerte. Danach kommt es zu einem schnellen Scorewertanstieg zwischen dem 1. und 2. Lebensjahr. Der Anstieg hält bis zum 4. Lebensjahr an. Danach kommt es zu einem leichten Absinken der Scorewerte. Zwischen dem 5. und 7. Lebensjahr kommt es zu einem erneuten Anstieg, der bei den Mädchen bis zum 12. Lebensjahr und bei Jungen bis zum 17. Lebensjahr weiter anhält. Bei den Mädchen fällt der Score nach dem 12. Lebensjahr noch einmal leicht ab und erreicht dann ein Plateau, bei den Jungen erreichen die Scorewerte mit 17 Jahren ein Plateau.

Der Scorewertanstieg während der ersten beiden Lebensjahre ist nach Kniker et al (46) auf die Primärimmunisierung gegen Diphtherie und Tetanus, sowie auf eine häufig früh auftretende Immunität gegen Proteusantigen zurückzuführen. Das Nachlassen der Scorewerte nach dem 4. Lebensjahr ist nach Kniker et al (46) auf ein vorübergehendes Nachlassen der Reaktivität auf Diphtherie- und Tetanusantigen zurückzuführen, sowie auf ein Nachlassen der

Reaktivität auf Candidaantigen, gegen welches $\frac{1}{4}$ aller Kinder durch Infektion im Geburtskanal während des ersten Lebensjahres eine spezifische Immunität besitzt. Der erneute Scorewertanstieg nach dem 5. bis 7. Lebensjahr ist nach Kniker et al (46) bedingt durch die Wiederauffrischungsimpfungen gegen Diphtherie und Tetanus. Durch weitere Auseinandersetzung mit neuen Krankheitserregern kommt es nach Corriel et al (17) während der Schul- und Pubertätszeit zu einem Erreichen der Werte des Erwachsenenalters:

Ab dem 12. Lebensjahr beginnt sich ein geschlechtlicher Unterschied in der Höhe der Scorewerte bemerkbar zu machen. Mädchen haben von diesem Alter an nach Corriel et al (17) signifikant niedrigere Scorewerte. Nach Roumantzeff et al (73) bleibt dieser Unterschied lebenslang erhalten. Während die Scorewerte bei den Mädchen schon während der Pubertät ein Plateau erreichen, steigen sie bei Jungen nach Corriel et al (17) noch über die Pubertät hinaus an.

Die geschlechtliche Differenz der Scorewerte nach der Pubertät wird verursacht durch eine unterschiedliche Stärke der Einzelreaktionen, sowie durch eine unterschiedliche Anzahl positiver Einzelreaktionen. Die geringere Stärke der Einzelreaktionen ist bei den Mädchen nach Corriel et al (17) auf Wirkungen weiblicher Sexualhormone auf vaskuläre Faktoren zurückzuführen. Die niedrigere Anzahl positiver Einzelreaktionen ist nach Corriel et al (17) ^{auf} eine beim weiblichen Geschlecht niedrigere Reaktions-

rate auf die 5 Nichtvakzinantigene Streptokokken, Tuberkulin, Candida, Trichophyton und Proteus zurückzuführen.

Die Daten zur quantitativen Scorewertentwicklung wurden der Arbeit von Ebell et al (24) entnommen. Die durchschnittlichen Scorewerte erreichen bei Jungen und Mädchen einen ersten Gipfel mit 17 mm um das 2. Lebensjahr und fallen im 5. Lebensjahr auf 14 mm ab. Bei den Mädchen erreichen sie einen 2. Gipfel mit 17,5 mm im 12. Lebensjahr, bei den Jungen mit 21 mm im 18. Lebensjahr. Bei den Mädchen fällt der durchschnittliche Score nach dem 12. Lebensjahr auf 15 mm ab und erreicht dort ein Plateau, bei den Jungen behält der Score ab dem 18. Lebensjahr sein Plateau. Qualitative und quantitative Scorewertentwicklung sind in Abbildung 6 dargestellt.

Anergie, Hypoergie und Normergie

Die Begriffe Anergie, Hypoergie und Normergie dienen zur klinisch relevanten Abgrenzung wahrscheinlich pathologischer Scorewerte von wahrscheinlich normalen Scorewerten.

Kniker et al (47) und Lesourd (57) definieren alle Scorewerte als hypoerg, die unterhalb der 5. Perzentile einer Normalbevölkerung liegen. Auf dieser Grundlage geben sie die Grenze zur Hypoergie für erwachsene Männer mit 10 mm und für erwachsene Frauen mit 5 mm an. Diese Grenzen wurden in Übereinstimmung mit den Richtlinien der Firma Merieux⁽⁴¹⁾ für den deutschsprachigen Raum in der vorlie-

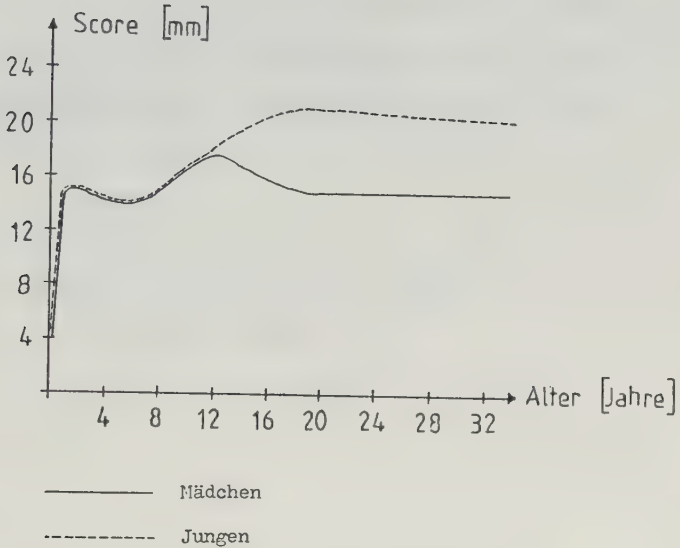


Abb. 6: Score-Normalwerte für gesunde Jungen und Mädchen im Alter zwischen 0 und 30 Jahren

genden Arbeit übernommen. Bei Kindern bis zum Alter von 12 Jahren entsprechen die Scorenormalwerte denen erwachsener Frauen. Die Grenze zur Hypoergie wird für sie daher ebenfalls mit 5 mm festgelegt. Bei den Mädchen bleibt diese Hypoergiegrenze im Erwachsenenalter erhalten. Bei den Jungen wird die Grenze zur Hypoergie im Rahmen des weiteren Scorewertanstieges nach dem 12. Lebensjahr zwischen dem 13. und 15. Lebensjahr mit 7,5 mm festgelegt, ab dem 16. Lebensjahr im Rahmen der Angleichung der durchschnitt-

lichen Scorewerte an die des Erwachsenenalters mit 10 mm. Die Grenzen zur Hypoergie sind in Tabelle 2 dargestellt. Es wird definiert:

anerg sind alle Scorewerte mit 0 mm

hypoerg sind alle Scorewerte bis zu den Hypoergiegrenzen

normerg sind alle Scorewerte oberhalb der Hypoergiegrenzen.

Anergie					Hypoergie		Normergie	
1. bis 12. Lj.		♀	0	0 < x ≤ 5		5 < x		
		♂	0	0 < x ≤ 5		5 < x		
13. bis 15. Lj.		♀	0	0 < x ≤ 5		5 < x		
		♂	0	0 < x ≤ 7,5		7,5 < x		
15. Lj.		♀	0	0 < x ≤ 5		5 < x		
		♂	0	0 < x ≤ 10		10 < x		

Tabelle 2: Anergie, Hypoergie und Normergie bei Kindern und Jugendlichen. Alle Zahlen geben Scorewerte in Millimeter an.

Spezielle Methodik

Einteilung der malignen Neubildungen

Die malignen Neubildungen der vorliegenden Arbeit wurden nach ihrer Organzuordnung und nach ihrem histologischen Typ wie in Tabelle 3 dargestellt eingeteilt.

maligne Neubildung	n
Neuroblastom	2
Rhabdomyosarkom	1
Fibrosarkom	2
undifferenziertes Weichteilsarkom	1
Ewing-Sarkom	2
Osteosarkom	2
Akute lymphatische Leukämie (ALL)	12
Akute myeloische Leukämie (AML)	3
Morbus Hodgkin (HD)	3
Non-Hodgkin-Lymphom (NHL)	3
gesamt	31

Tabelle 3: Patientengut

Scorewertverläufe

Die Scorewertverläufe aller 31 Patienten werden einzeln dargestellt. Trends der Scorewertverläufe unter der zytostatischen Therapie werden ermittelt, indem die Scorewerte bei Beginn und 3 Monate nach Beginn der zytostatischen Therapie statistisch miteinander verglichen werden. Die Meßzeiträume werden soweit gefaßt, daß möglichst viele paarweise Meßwerte in die Auswertung eingehen können: am Therapiebeginn von Tag 18 vor bis Tag 18 nach Beginn der zytostatischen Therapie ($n = 31$, $\bar{x} = 1,5$, $s_x = 8,7$) und 3 Monate nach Therapiebeginn von Tag 59 bis

Tag 136 nach Beginn der zytostatischen Therapie ($n = 23$,
 $\bar{x} = 91,9$, $s_x = 23,1$).

Prognostische Relevanz

Um Aufschluß über die prognostische Relevanz des Scores zu erhalten, werden verschiedene Scorewerte bei Therapiebeginn und verschiedene initiale Scorewertverläufe unter der zytostatischen Therapie korrespondierenden Häufigkeiten von Therapieansprechen und von Therapieerfolg gegenübergestellt und statistisch miteinander verglichen. Therapieansprechen wird definiert als chemotherapiebedingte Remission. Therapieerfolg wird definiert als Vollremission am Ende der Beobachtungszeit.

Zur Registrierung von Therapieansprechen und Therapieerfolg wird der Krankheitsverlauf zu verschiedenen Therapiezeitpunkten registriert:

- 1) unmittelbar nach Therapiebeginn
- 2) 100 Tage nach Therapiebeginn
- 3) am Ende der Beobachtungszeit

Die Registrierung erfolgt mit Hilfe der angelsächsischen Abkürzungen CR für complete remission, PR für partial remission, NC für no change und PD für progressive disease, sowie anhand des Begriffes Tod. Ende der Beobachtungszeit war im Schnitt am 476. Tag nach Therapiebeginn bei einer Abweichung s_x von 192 Tagen.

Diagnostische Relevanz

Eine kasuistische Gegenüberstellung von Scorewertverläufen und Krankheitsverläufen gibt Aufschluß darüber, ob man anhand bestimmter Scorewertverläufe Hinweise auf ein sich anbahnendes Krankheitsrezidiv bekommen kann. Die Frage, ob der Score Aufschluß über das primäre Ausbreitungsstadium einer malignen Neubildung geben kann, wird diskutiert.

Interessant ist die Klärung der diagnostischen Relevanz des Scores zur Einschätzung des aktuellen Infektionsrisikos. Dazu werden alle denkbaren Verläufe von Infektionskrankheiten nach Ausdehnung, Fieber, Erregernachweis, Untersuchungsbefunden und subjektiver Beeinträchtigung des Patienten in 5 Schweregrade eingeteilt und die Infektionsschweregrade nach an- oder hypoergen Scorewerten den Infektionsschweregraden nach normergen Scorewerten gegenübergestellt. Ausgewertet werden nur Scorewerte von Patienten, von den sowohl an- oder hypoerge als auch normerge Scorewerte vorliegen. Jedem Scorewert wird die schwerste Infektion in einem 30-Tagesintervall nach Applikation dessen Stempels zugeordnet. Überschneiden sich 2 30-Tagesintervalle innerhalb einer selben Scorewertgruppe, so scheidet das 2. Wertepaar von der Auswertung aus. Bei allen Patienten werden die mittleren Infektionsschweregrade nach an- oder hypoergen Scorewerten und nach normergen Scorewerten berechnet und diese statistisch miteinander verglichen. Einteilung der

Infektionsschweregrade: siehe Tabelle 4.

Schweregrad	Beschreibung der Infektion
1	Husten, Erkältung ohne Fieber, infizierte Wunden, lokale Haut- und Schleimhautinfektionen
2	grippaler Infekt, Fieber über 38,0°C ohne sonstige pathologische physikalische und technische Untersuchungsbefunde, Pseudocroup, ausgedehnte Haut- und Schleimhautinfektionen
3	Fieber über 39,5°C ohne pathologische phy- sikalische oder technische Untersuchungs- befunde, Organinfektionen und generalisierte Hautin- fektionen bei gutem Allgemeinzustand und mit unkompliziertem Verlauf
4	Organinfektionen und generalisierte Hautin- fektionen bei schlechtem Allgemeinzustand oder mit kompliziertem Verlauf, unkomplizierte Sepsis bei gutem Allgemeinzus- tand
5	komplizierte Sepsis oder bei schlechtem Allgemeinzustand, schwerste Organinfektionen mit kompliziertem Verlauf

Tabelle 4: Einteilung von 5 Infektionsschweregraden

Weitere immunologische Einflußgrößen

Die Leukozytenzahlen werden bei denjenigen Patienten, die nicht an einer akuten myeloischen oder einer akuten lymphatischen Leukämie erkrankt waren, vor Beginn der zytostatischen Therapie und unter der zytostatischen Therapie untersucht. Durch den Vergleich der Leukozytenwerte vor Beginn der zytostatischen Therapie mit den Werten gesunder Vergleichspopulationen wird der Einfluß von malignen Neubildungen auf die Leukozytenzahlen untersucht. Durch paarweise Gegenüberstellung der Leukozytenwerte vor Beginn der zytostatischen Therapie mit den durchschnittlichen Leukozytenwerten unter der zytostatischen Therapie bei den einzelnen Patienten und statistische Auswertung wird der Einfluß von Zytostatika auf die Leukozytenzahlen untersucht. Dabei werden unter der zytostatischen Therapie nur diejenigen Leukozytenwerte ausgewertet, denen in den 30 Tagen zuvor die Applikation mindestens eines Zytostatikums vorausgegangen ist.

Den selben Untersuchungen werden die absoluten Lymphozytenzahlen bei denjenigen Patienten, die nicht an einer akuten lymphatischen Leukämie erkrankt waren, unterzogen. Leukozytenwerte, zu denen korrespondierende relative Lymphozytenwerte existieren, werden gegen diese aufgetragen

Eine Untersuchung des Einflusses maligner Neubildungen auf den Score erfolgt durch Vergleich der Scorewerte bei Beginn der zytostatischen Therapie mit den durchschnittlichen Scorewerten gesunder Vergleichspopulationen (Abb. 6).

Eine graphische Darstellung von Leukozytenzahlen und absoluten Lymphozytenzahlen gegen korrespondierende Scorewerte gibt Aufschluß über den Korrelationsgrad dieser Größen. Verwendet werden nur Wertepaare mit Scorewerten, zu deren Stempelapplikation in einem maximalen Abstand von 3 Tagen mindestens ein Leukozytenwert bzw. absoluter Lymphozytenwert vorliegt. Es gilt dann der an der Stempelapplikation zeitlich am nächsten liegende Wert. Wertepaare mit Leukozyten- oder absoluten Lymphozytenwerten, bei denen im Blutbild leukämische Blasten vorhanden waren, werden nicht ausgewertet.

Ein Einfluß von Zytostatika auf die Scorewerte kann direkt durch Hemmung an der Hautreaktion vom verzögerten Typ beteiligter Zellproliferationsvorgänge durch wirksame Blut- und Gewebespiegel oder indirekt durch längerfristige Veränderungen des Immunsystems erfolgen. Zur Untersuchung des direkten Einflusses werden alle Scorewerte unter zytostatischer Therapie in 2 Gruppen geteilt:

- 1) Scorewerte von Stempeln, die in einer kritischen Zeit in Bezug auf die Gabe eines oder mehrerer Zytostatika appliziert wurden
- 2) Scorewerte von Stempeln, die nicht in einer kritischen Zeit appliziert wurden.

Da nach der Applikation eines oder mehrerer Zytostatika über maximal 24 Stunden mit einem wirksamen Blut- oder Gewebespiegel zu rechnen ist und die Ausbildung der Hautreaktion vom verzögerten Typ 48 Stunden benötigt, wird die kritische Zeit für die Applikation eines Stempels mit ei-

nem Zeitraum von 48 Stunden vor bis 24 Stunden nach Gabe eines oder mehrerer Zytostatika definiert. Die Untersuchung des direkten Einflusses erfolgt durch Gegenüberstellung von Scorewerten der Gruppe 1) mit Scorewerten der Gruppe 2). Ein indirekter Einfluß kann durch Vergleich der Scorewerte der Gruppe 2) mit Normalwerten gesunder Kontrollpopulationen erfolgen, wenn man zuvor andere Einflüsse auf die Scorewerte, wie z. B. durch die malignen Neubildungen selbst abstrahiert hat.

Statistische Methoden

Signifikanzberechnungen erfolgen beim Vergleich von Mittelwerten gleicher Grundgesamtheiten anhand des t-Testes für verbundene Stichproben, beim Vergleich von Häufigkeiten in 2 gleichen oder unterschiedlichen Grundgesamtheiten anhand des χ^2 -Testes. Korrelative Zusammenhänge werden anhand graphischer Darstellungen untersucht.

Ergebnisse

Allgemeine Ergebnisse: Die Scorewerte in den einzelnen Therapieprotokollen

Für alle malignen Neubildungen werden die Scorewerte im zeitlichen Zusammenhang mit Zytostatikagaben, Bestrahlungszeitpunkten und wichtigen Krankheitsereignissen dargestellt. Da es bei den meisten Patienten zu Verzögerungen bei der Durchführung der Therapieprotokolle kam, werden alle Scorewerte in zeitlicher Beziehung zur jeweils letzten Gabe eines oder mehrerer Zytostatika aufgetragen. Die graphische Darstellung erfolgt zum Zeitpunkt des Ablesens der Scorewerte. Jeder Patient erhält ein graphisches Zeichen.

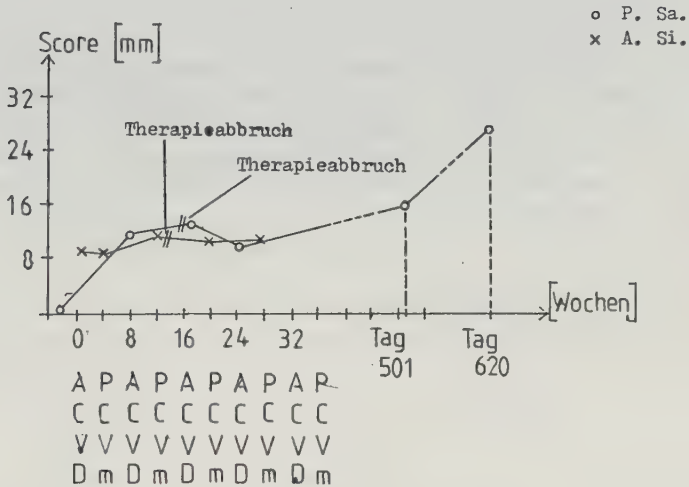
Neuroblastom

Therapieprotokolle NBL 82. Mehrere Zytostatikablocke werden im Abstand von 4 Wochen gegeben, wobei 2 verschiedene Blöcke miteinander abwechseln. Der erste enthält die Zytostatika Adriamycin (Tag 1), Cyclophosphamid (Tag 1-7), Vincristin (Tag 8) und Dacarbacin (Tag 1-4). Der zweite Block enthält die Zytostatika cis-Platin (Tag 1-5), Cyclophosphamid (Tag 1-5) und VM-26 (Tag 5). Abwechselnde Gabe über 36 Wochen, danach bei ausbleibender Heilung Cyclophosphamid-Dauertherapie oder Knochenmarkstransplantation.

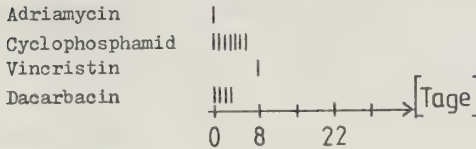
2 Patienten:

P. Sa. mit seinem Neuroblastom des Abdomens, Stadium III, mit Mikrometastasierung in die paraaortalen Lymphknoten. 2 Wochen vor Therapiebeginn operative Tumor-Totalresektion. Anschließend Chemotherapie. Bei einer second-look-Operation kann kein Tumorgewebe mehr festgestellt werden, daher Abbruch der Chemotherapie nach dem 5. Therapieblock. Rezidivfreiheit und gutes Wohlergehen bis zum Ende der Beobachtungszeit, 2 Jahre nach Therapiebeginn. Keine Infektionen. Scorewerte: 0 mm 13 Tage vor Beginn der Chemotherapie, zugleich aber 3 Tage nach der Tumorexstirpation, 12 mm am 49. Therapietag, 13,25 mm am 114. Tag kurz nach Abbruch der Chemotherapie, Absinken auf 10 mm am 168. Tag nach Therapiebeginn und 16. bzw. 27 mm am 501. und 620. Tag nach Therapiebeginn.

A. Si. mit einem Neuroblastom des Abdomens, Stadium IV, mit diffussem Befall des Knochenmarkes. Primäre Chemotherapie. Nach einem Monat sonographisch Vollremission, nach 4 Monaten auch knochenmarksbiopsische Vollremission. Nach 3 Monaten jedoch schon wieder sonographisches Lokalrezidiv, Tumorprogredienz, am 152. Tag nach Therapiebeginn operative Tumorextirpation. Abbruch des Therapieprotokolls NBL 82 nach dem 4. Therapieblock und Fortsetzung der Chemotherapie mit einer Ifosfamid-Monotherapie. Tod am 251. Tag nach Therapiebeginn. Während der Beobachtungszeit kaum Infektionen. 5 normerge Scorewerte, gemessen zwischen dem 3. und dem 185. Tag nach Therapiebeginn lagen konstant zwischen 9,5 und 12 mm.



Block ACVD



Block PCVm

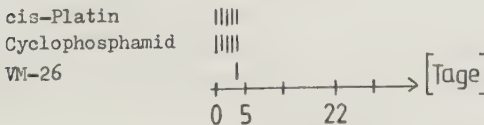


Abb. 7: Scorewerte im Therapieprotokoll des Neuroblastoms NBL 82

Rhabdomyosarkom

Therapieprotokoll: GPO Cooperative Ewing-Sarkom Studie CESS 81.

1. Woche: Cyclophosphamid, Adriamycin und Vincristin am ersten Tag, Adriamycin am 2. Tag, am ersten Tag der 2. und der 3. Woche Vincristin, in der 4. Woche am ersten Tag Cyclophosphamid, Actinomycin-D und Vincristin, am 2. und 3. Tag Cyclophosphamid und Actinomycin-D, in der 7. Woche am 1. Tag Cyclophosphamid und Adriamycin und am 2. Tag Adriamycin, danach 3 Wochen Therapiepause. Der Therapiezyklus wird 4 mal wiederholt.

1 Patient:

S. Ta.: Inoperables Rhabdomyosarkom der Blase (Stadium IV) mit Knochen- und Lungenmetastasen. Nach Probelaaparotomie Beginn der Chemotherapie. Während der ersten 4 Therapiemonate radiologisch und szintigraphisch völliges Verschwinden der Knochen- und Lungenmetastasen, nach 6 Therapiemonaten Blase zystoskopisch o. B., Vollremission. Rezidivfreiheit zum Ende der Beobachtungszeit (397 Tage nach Therapiebeginn). Mehrere ausgeprägte Granulozytopenien in den ersten 4 Therapiewochen und um den 155. Therapietag, zu diesem Zeitpunkt auch Staphylokokkensepsis. 3 Scorewerte stiegen von 6,5 mm am Tag vor Chemotherapiebeginn über 10 mm am 35. Therapietag auf 18 mm 255 Tage nach Therapiebeginn konstant an.

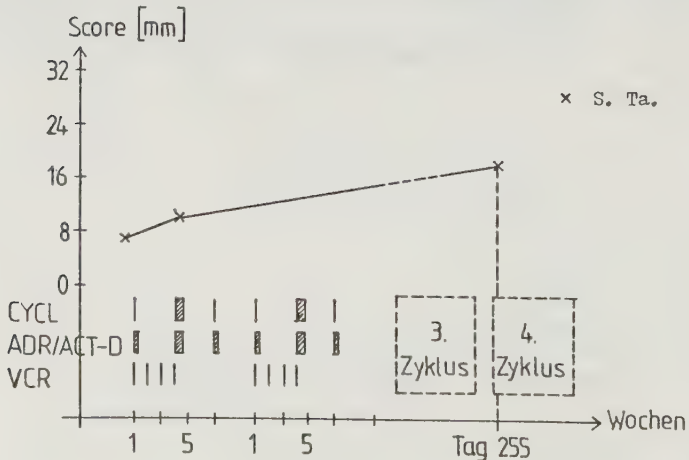


Abb. 8: Scorewerte im Therapieprotokoll des Rhabdomyosarkoms

Andere Weichteiltumoren

Chemotherapie in wechselnder Kombination mit Operation und Radiotherapie. Chemotherapie: Am 1. Tag Vincristin, Cyclophosphamid und Actinomycin-D, dieses 6 mal im Abstand von einer Woche, am 1. Tag der 8. Woche Vincristin und Cyclophosphamid, am 1. Tag der 10. Woche Vincristin und Adriamycin, und am 1. Tag der 12. Woche nochmals Vincristin und Cyclophosphamid, danach 2 Wochen Therapiepause. Mehrmalige Wiederholung dieses Therapiezyklus.

Patienten:

H. Si.: Undifferenzierter, blastemartiger, kindskopfgroßer, abdominaler Weichteiltumor mit neurologischen Ausfällen am linken Bein. Vor Therapiebeginn kein Anhalt für Metastasen, unauffälliges Knochenmark. Operative Totalexstirpation des Tumors mit Resektion im gesunden und fehlenden Nachweis von Lymphknotenmetastasen. 2 Wochen später Beginn einer Chemotherapie. Im Verlauf des 1. Jahres kein Nachweis eines Rezidivs. Nach 12 1/2 Monaten jedoch wieder ausgedehntes Tumorrezidiv. Erneute operative Tumorexstirpation unter Fortführung der Chemotherapie. 1 Monat später computertomographischer Nachweis von wiederum aufgetretenem ausgedehntem Tumorgewebe. Daraufhin Behandlungsversuch mit einer Adriamycin-Monotherapie. Trotzdem weitere Tumorprogredienz. Es kam zu stärksten Schmerzen, einer Darmfistel und zu einer Candidasepsis, an der der die Patienten am 466. Tag nach Therapiebeginn verstarb. Insgesamt nur wenige Infektionen und keine ausgeprägten Granulozytopenien. 4 Scorewerte zwischen dem 12. Tag vor Chemotherapiebeginn und dem 127. Tag nach Chemotherapiebeginn lagen konstant zwischen 8,75 mm und 10 mm.

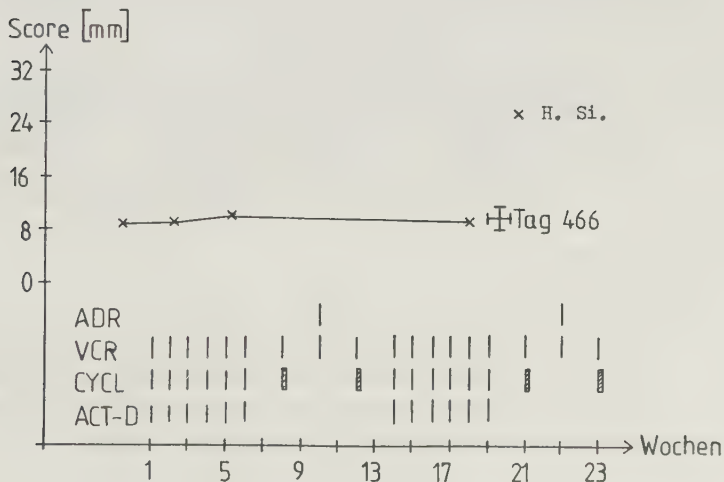


Abb. 9: Scorewerte bei einer Patientin mit einem undifferenzierten abdominalen Weichteiltumor

H. Ge.: Juveniles Fibrosarkom des rechten Oberkiefers, möglicherweise vom Knochen ausgehend, mit Einbruch in die rechte Kieferhöhle und Infiltration des rechten Orbitabodens. Vor Therapiebeginn kein Anhalt für Metastasen. Keine Operation. Modifizierte Durchführung des beschriebenen Therapieprotokolles mit anfänglich simultaner Bestrahlung des Tumorgebietes. Nach der 12. Therapiewoche Umstellung auf eine Adriamycin-Monotherapie. Beendigung der Chemotherapie 9 Monate nach Therapiebeginn. Zu diesem Zeitpunkt ist kein Tumorgewebe mehr nachweisbar. Komplizierend wirkte jedoch eine Kiefersperre durch Fibrosierung der Weichteile im Bereich der rechten Wange, wahrscheinlich als Folge der Bestrahlung. Diese warf für den Patienten, vor allem aus ernährungsphysiologischer Sicht, erhebliche Probleme auf. Daher nur langsame Besserung des durch die Krankheit und die Therapie verursachten schlechten Allgemeinzustandes. Jedoch fortschreitende Besserung und Rezidivfreiheit bis zum Ende der Beobachtungszeit 1 1/2 Jahre nach Therapiebeginn. Während der Chemo- und Strahlentherapie gehäufte schwere Infektionen (5 mal eine Sepsis) und mehrmals Leukopenien unter $500/\text{mm}^3$. 3 Scorewerte lagen zwischen 6 mm am 24. Tag $\wedge$ 0 mm am 1. Tag und 22 mm am 169. Tag nach Therapiebeginn. vor Therapiebeginn und

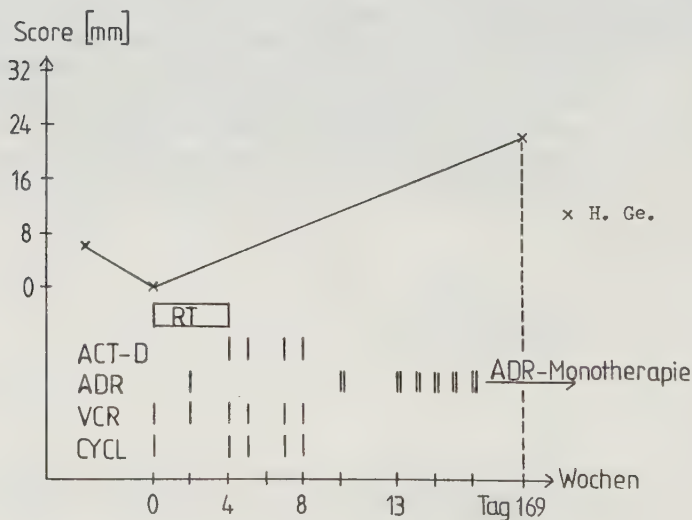


Abb. 10: Scorewerte eines Patienten mit einem wahrscheinlich vom Knochen ausgehenden Weichteilsarkom. RT = Radiotherapie.

S. Ba.: Entdifferenziertes, mediastinales Fibrosarkom mit pulmonaler Metastasierung. Wegen Verdacht auf ein Non-Hodgkin-Lymphom zunächst 4 Wochen Chemotherapie nach dem Therapieprotokoll 77-02, high risk, zur Behandlung der akuten lymphatischen Leukämie. Bei ausbleiben der Remission nach 5 Wochen Probethorakotomie und Teilentfernung des Tumors mit Sicherung der Histologie. Daraufhin simultan Bestrahlung und Anwendung des angegebenen Therapieprotokolles in modifizierter Form. Röntgenologisch Regredienz der Tumorgröße und der Lungenmetastasen. 5 Wochen nach Beendigung der Bestrahlung jedoch neu aufgetretene Lungenmetastase. Daraufhin Umstellung der Chemotherapie auf eine Adriamycin-Monotherapie. 5 Wochen später (4 Monate nach Therapiebeginn) waren röntgenologisch keine Lungenmetastasen mehr nachweisbar. Es kam nun jedoch zu einer langsamen Verschlechterung des Allgemeinzustandes, mit den zunehmenden Zeichen einer plasmazellulären Pneumonie, die therapeutisch nicht beeinflussbar war und zum Tod der Patientin am 192. Tag, 5 1/2 Monate nach Therapiebeginn führte. Bereits in der Zeit der Chemotherapie nach dem Protokoll zur Behandlung der akuten lymphatischen Leukämie 2 schwere septische Infektionen, zu dieser Zeit auch Leukozytenwerte unter 500/mm³. 3 Scorewerte lagen am 2., 64. und 82. Tag nach Therapiebeginn bei 7,5, 9 und 19,75 mm.

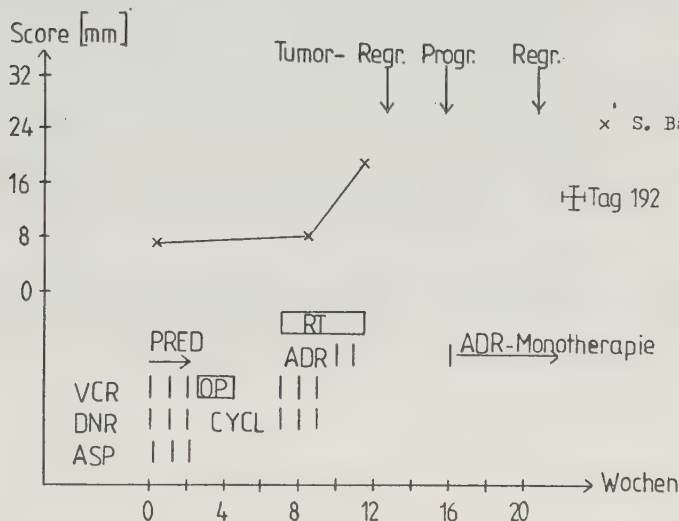


Abb. 11: Scorewerte einer Patientin mit einem entdifferenzierten, mediastinalen Fibrosarkom. OP = Operation, RT = Radiotherapie.

Ewing-Sarkom

Therapieprotokoll: Für das Ewing-Sarkom nach Rosen et al. 1974.
Am 1. Tag Cyclophosphamid, Adriamycin und Vincristin, danach 4 mal in wöchentlichen Abständen Vincristin, am 1., 2. und 3. Tag der 4. Woche Cyclophosphamid und Actinomycin-D und am 1. Tag der 7. Woche Adriamycin und Cyclophosphamid, danach 3 Wochen Therapiepause. 10-malige Wiederholung dieses Zyklus.

Patienten:

F. So.: Ewing-Sarkom des linken distalen Femur. Kein Nachweis von Metastasen vor Therapiebeginn. Am 119. Therapietag Amputation des linken Beines in Höhe des mittleren Femurdrittels. Im Operationspräparat nur noch 5 % vitale Tumorzellen nachweisbar. Fortführung der Chemotherapie. Wegen rezidivierender schwerer und septischer Infektionen und Leukopenien unter $500/\text{mm}^3$ nach den 3-fach-Applikationen von Cyclophosphamid und Actinomycin-D Halbierung der Dosen von Cyclophosphamid und Actinomycin-D ab dem 3. Therapiezyklus. Daraufhin abnehmende Häufigkeit schwererer Infektionen und Ausbleiben weiterer Leukopenien unter $500/\text{mm}^3$. Am 635. Therapietag Auftreten einer Metastase am rechten Schienbein, am 675. Therapietag Nachweis von Metastasen einer Rippe, des Schädels und des ZNS. 12 Scorewerte wurden zwischen dem 3. und dem 460. gemessen. Sie lagen zwischen 6 und 21 mm. Nach den 3-fach-Applikationen von Cyclophosphamid und Actinomycin-D während der ersten beiden Therapiezyklen kam es auch zu einem Absinken der Scorewerte, welches nach den Dosishalbierungen nicht mehr beobachtet werden konnte.

H. Ha.: Ewing-Sarkom der linken distalen Fibula. Kein Metastasen-nachweis vor Therapiebeginn. Am 54. Therapietag Resektion der linken distalen Fibula. Im Operationspräparat noch 35 % vitale Tumorzellen nachweisbar. Am 485. Therapietag Auftreten einer Schädelmetastase, Verdacht auf weitere Metastasen der Wirbelsäule und des rechten Kniegelenkes. Die Chemotherapie wurde gut vertragen. Es traten einige leichte bis mittelschwere Infektionen auf. Eine ausgeprägte Leukopenie unter $500/\text{mm}^3$ am 347. Therapietag. 10 Scorewerte wurden zwischen dem 3. und dem 641. Therapietag gemessen. Sie lagen zwischen 9,5 und 26,5 mm, wobei der höchste Wert zugleich als letzter gemessen wurde.

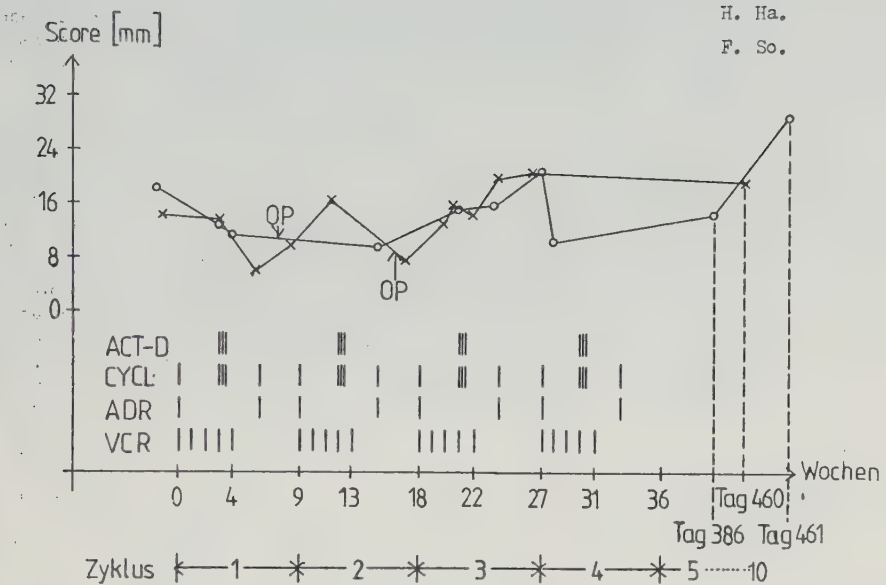


Abb. 12: Scorewerte von 2 Patienten mit Ewing-Sarkom. OP = Operation

Osteosarkom

Therapieprotokoll: Für das Osteosarkom, modifiziert T 7+10 nach Rosen. 4 Wochen lang jeweils am 1. Tag der Woche hochdosiertes Methotrexat, am 1. Tag der 5. und 6. Woche Bleomycin, Cyclophosphamid und Actinomycin-D, am 1. Tag der 8. und 9. Woche wiederum hochdosiertes Methotrexat, danach Tumorresektion. Danach (bei Grad I und II des Osteosarkoms) am 1. Tag der 13. Woche cis-Platin, am 1. und 2. Tag der 13. Woche Adriamycin, dasselbe zu Beginn der 16. Woche. Am 1. Tag der 19. und 20. Woche nochmals Bleomycin, Cyclophosphamid und Actinomycin-D, danach 1 Woche Pause. 2-malige Wiederholung des postoperativen Zyklus.

Patienten:

S. Pe.: Osteosarkom des distalen rechten Femurs, histologisch überwiegend fibroblastisch. Kein Metastasennachweis vor Therapiebeginn. Am 128. Tag nach Chemotherapiebeginn Tumorextirpation und Implantation einer Prothese. Im Operationspräparat noch 10 % vitales Tumorgewebe. 3-malige Durchführung des postoperativen Chemotherapiezyklus. Rezidivfreiheit bis zum Ende der Beobachtungszeit, 714 Tage nach Therapiebeginn. Gute Therapieverträglichkeit, nur wenige leichte Infektionen, keine Leukopenien. 7 Scorewerte zwischen dem 6. und dem 387. Tag nach Therapiebeginn lagen zwischen 7 und 20 mm, der letzte Scorewert war zugleich der höchste.

Z. Pe.: Osteosarkom der linken proximalen Tibia, histologisch überwiegend fibroblastisch, z. T. aber auch osteoblastisch, mit pulmonaler und wahrscheinlich cerebraler Metastasierung. Am 117. Tag nach Chemotherapiebeginn Tumorextirpation und Implantation einer Spezialendoprothese. Im Operationspräparat noch 10 % vitales Tumorgewebe. Postoperativ modifizierte Chemotherapie mit einer Zweifachkombination aus Adriamycin und Platinex ohne Bleomycin. Trotzdem Progredienz der Lungenmetastasen. Letzter Behandlungsversuch mit einer Cis-Platin-Monotherapie ab dem 159. Therapietag. Bei weiterer Tumorprogredienz am 215. Tag nach Therapiebeginn Abbruch der Chemotherapie auf Wunsch der Patientin. 3 Monate später Tod der Patientin. Gute Therapieverträglichkeit, nur wenige leichte Infektionen, keine Leukopenien. 5 Scorewerte zwischen dem 14. und 95. Therapietag lagen zwischen 16 und 25 mm.

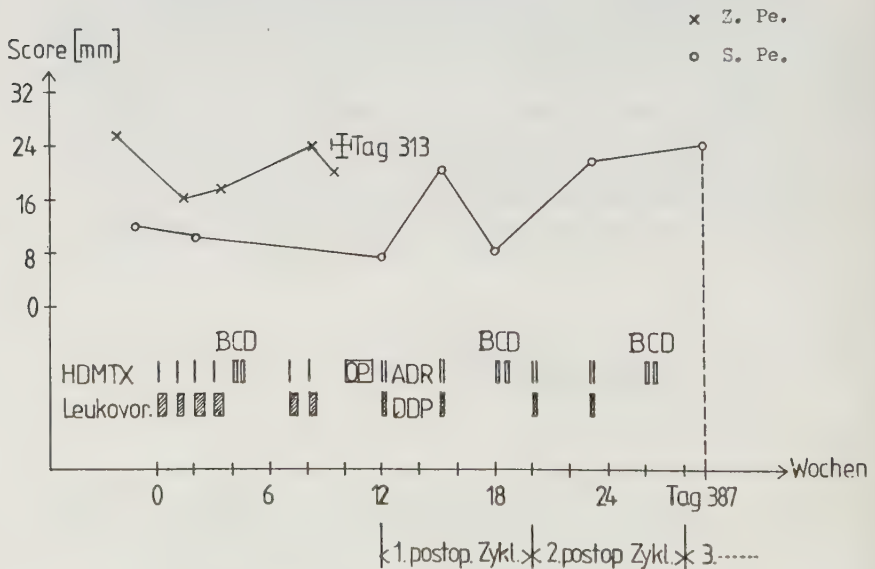


Abb. 13: Scorewerte von 2 Patienten mit Osteosarkom

Akute lymphatische Leukämie

Therapieprotokoll: 77-02, zur Behandlung der akuten lymphatischen Leukämie im Kindesalter. 4 Therapiephasen: 1) Induktionsphase, 2) Konsolidierungsphase, 3) ZNS-Prophylaxe, 4) Dauertherapie.

1) Induktionsphase: Dauer: 4 Wochen. Am 1. Tag der 1. Woche Vincristin, Adriamycin und Methotrexat intrathekal, am 1. Tag der 2. und 3. Woche Vincristin und Adriamycin, am 2. Tag der 1.-3. Woche Asparaginase, am 1. Tag der 4. Woche Vincristin. Jeden Tag Prednison, am Ende der 4. Woche stufenweise Reduzierung.

2) Konsolidierungsphase: Dauer: 7 Wochen. Am 29., 39. und 49. Therapietag Methotrexat hochdosiert und Methotrexat intrathekal, am 30., 40. und 50. Therapietag Asparaginase. Am 59. Therapietag Cyclophosphamid, von 59.-63. Therapietag täglich 2 mal Cytarabin und täglich Prednison.

3) ZNS-Prophylaxe: Dauer 4 Wochen. Fraktionierte ZNS-Bestrahlung bis zu einer Gesamtdosis von 1800 rad. In Abständen von 5 Tagen 5 mal Methotrexat intrathekal und täglich 6-Mercaptopurin.

4) Dauertherapie: Dauer: 2 Jahre. Täglich 6-Mercaptopurin und 1 mal wöchentlich Methotrexat.

Modifizierte Anwendung dieses Therapieprotokolles für Patienten mit high-risk-Faktoren. Solche sind:

- a) periphere Leukozytenzahl initial über $50000/\text{mm}^3$
- b) T-ALL und O-ALL als immunologisch aufgeklärte Subtypen der ALL.
- c) Leber- und/oder Milzvergrößerung
- d) leukämischer Befall des ZNS und oder des Mediastinums.

Patienten mit high-risk-Faktoren erhalten in der Konsolidierungsphase am 59. und 79. Therapietag Cyclophosphamid und vom 62.-65., 67-70., 76.-79. und vom 81.-84. Therapietag 1 mal täglich Cytarabin, jedoch kein Prednison mehr. Die ZNS-Prophylaxe beginnt 3 Wochen später als bei den Patienten ohne high-risk-Faktoren. Während der ZNS-Prophylaxe wird in der selben Zeit wie bei Patienten ohne high-risk-Faktoren bis zu einer Gesamtdosis von 2400 rad bestrahlt.

Patienten ohne high-risk-Faktoren:

A. Ch.: Initial 17200 Blasten im peripheren Blutbild. Knochenmarksbiopsische Vollremission nach der Induktionsphase. Rezidivfreiheit bis zum Ende der Beobachtungszeit, 416 Tage nach Therapiebeginn. Varizellen-Infektion am 105. Therapietag, eine Leukopenie unter $500/\text{mm}^3$ während der Induktionsphase, 6 Scorewerte zwischen 0 und 27 mm.

A. Sa.: c-ALL. Initial 5900 Blasten im peripheren Blutbild. Nach Beendigung der Induktionsphase knochenmarksbiopsische Vollremission. Rezidivfreiheit bis zum Ende der Beobachtungszeit, 109 Tage nach Therapiebeginn. 2 mittelschwere Infektionen während der Induktionsphase, 3 Leukopenien unter $500/\text{mm}^3$ während der Induktionsphase und der Konsolidierungsphase. 4 Scorewerte zwischen 0 und 19 mm.

B. Al.: c-ALL. Initial 23700 Leukozyten im peripheren Blutbild. Knochenmarksbiopsische Vollremission nach Beendigung der Induktionsphase. Rezidivfreiheit bis zum Ende der Beobachtungszeit, 512 Tage nach Therapiebeginn. Mehrere mittelschwere Infektionen, längere Leukopenie unter $500/\text{mm}^3$ während der Induktionsphase. 5 Scorewerte zwischen 0 und 17,5 mm.

H. Ur.: c-ALL. Initial 14400 Leukozyten im peripheren Blutbild, 70 % Blasten. Knochenmarksbiopsische Vollremission nach Beendigung der Induktionsphase. Rezidivfreiheit bis zum Ende der Beobachtungszeit, 535 Tage nach Therapiebeginn. Eine schwere Sepsis und mehrere Leukopenien unter $500/\text{mm}^3$ während der Induktionsphase. 3 Scorewerte zwischen 0 und 26 mm.

L. Mi.: c-ALL. Initial 11400 Leukozyten im peripheren Blutbild. Kno-

chenmarksbiopsische Vollremission nach Beendigung der Induktionsphase. Rezidivfreiheit bis zum Ende der Beobachtungszeit, 390 Tage nach Therapiebeginn. Mehrere mittelschwere Infektionen, 1 Leukopenie unter $500/\text{mm}^3$ während der Induktionsphase. 5 Scorewerte zwischen 0 und 34 mm.

M. Sa.: c-ALL. Initial 13500 Leukozyten im peripheren Blutbild, davon 90 % Blasten. Knochenmarksbiopsische Vollremission nach Beendigung der Induktionsphase. Rezidivfreiheit bis zum Ende der Beobachtungszeit, 532 Tage nach Therapiebeginn. Eine schwere Sepsis und eine Leukopenie unter $500/\text{mm}^3$ während der Induktionsphase. 3 Scorewerte zwischen 0 und 12 mm.

R. Fl.: c-ALL. Initial 5200 Leukozyten im peripheren Blutbild, davon 95 % Blasten. Knochenmarksbiopsische Vollremission nach Beendigung der Induktionstherapie. Rezidivfreiheit bis zum Ende der Beobachtungszeit, 656 Tage nach Therapiebeginn. Eine schwere Sepsis und eine Pneumonie, sowie Leukopenien bis unter $500/\text{mm}^3$ während der Induktionsphase. 6 Scorewerte zwischen 0 und 28 mm.

Sch. Ta.: c-ALL. Initial 17400 Leukozyten im peripheren Blutbild. Knochenmarksbiopsische Vollremission nach Beendigung der Induktionsphase. Rezidivfreiheit bis zum Ende der Beobachtungszeit, 420 Tage nach Therapiebeginn. Mehrere mittelschwere Infektion, Leukopenien bis unter $500/\text{mm}^3$ während der Induktionsphase. 5 Scorewerte zwischen 0 und 15 mm.

S. Th.: c-ALL. Initial 5000 Leukozyten im peripheren Blutbild. Knochenmarksbiopsische Vollremission nach Beendigung der Induktionsphase. Rezidivfreiheit bis zum Ende der Beobachtungszeit, 679 Tage nach Therapiebeginn. Eine schwere Sepsis und eine Leukopenie bis unter $500/\text{mm}^3$ während der Induktionsphase. 4 Scorewerte zwischen 0 und 18 mm.

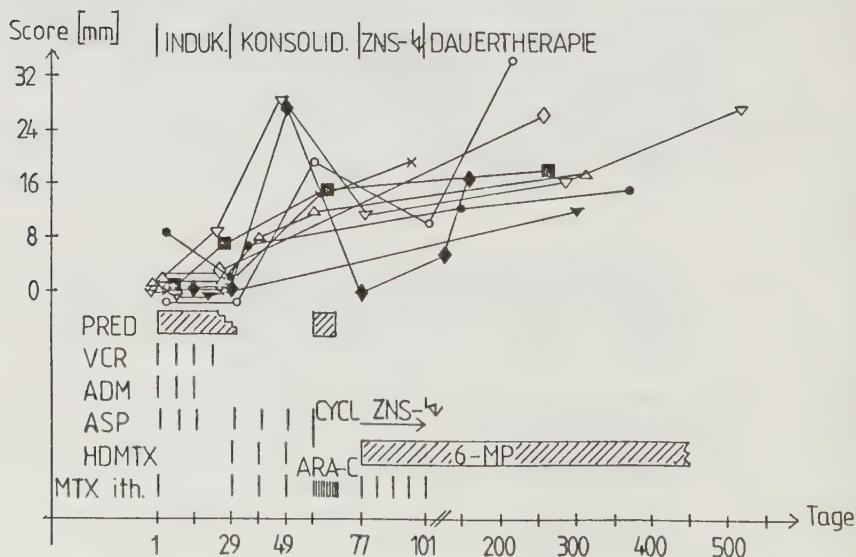


Abb. 14: Scorewerte von 9 Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie

ohne high-risk-Faktoren. ◆ = A. Ch., x = A. Sa., Δ = B. Al.

◇ = H. Ur., ○ = L. Mi., ▼ M. Sa., ▽ = R. Fl., ● = Sch. Ta.,
■ = S. Th.

Patienten mit high-risk-Faktoren:

F. Jo.: T-ALL. Initial 208000 Blaten im peripheren Blutbild, Milz- und Lebervergrößerung. Knochenmarksbiopsische Vollremission nach Beendigung der Induktionsphase, Rezidivfreiheit bis zum Ende der Beobachtungszeit, 518 Tage nach Therapiebeginn. 2 mittelschwere Infektionen, eine Leukopenie unter $500/\text{mm}^3$ während der Induktionsphase. 4 Scorewerte lagen zwischen 0 und 17 mm.

H. Ke.: c-ALL, ZNS-Befall, Milz- und Lebervergrößerung, initial über 50000 Leukozyten im peripheren Blutbild mit 100 % Blasten. Knochenmarksbiopsische Vollremission nach Beendigung der Induktionsphase, Rezidivfreiheit bis zum Ende der Beobachtungszeit, 406 Tage nach Therapiebeginn. Eine schwere Sepsis und eine anhaltende Leukopenie unter $500/\text{mm}^3$ während der Induktionsphase. 4 Scorewerte lagen zwischen 0 und 14,5 mm.

L. Ke.: c-ALL, Milz- und Lebervergrößerung, initial 93000 Leukozyten im peripheren Blutbild mit 100 % Blasten. Knochenmarksbiopsische Vollremission nach Beendigung der Induktionsphase. ZNS-Rezidiv am 453. Tag und hämatologisches Rezidiv am 514. Tag nach Therapiebeginn. Reintensivierung anhand eines Rezidivprotokolles. Keine anhaltende Remission mehr bis zum Ende der Beobachtungszeit, 624 Tage nach Therapiebeginn. Mehrere leichte Infektionen, keine Leukopenie unter $500/\text{mm}^3$. 5 Scorewerte lagen zwischen 0 und 14 mm, der letzte Scorewert, 98 Tage vor Erkennung des ZNS-Rezidives, war wieder im Abfallen begriffen.

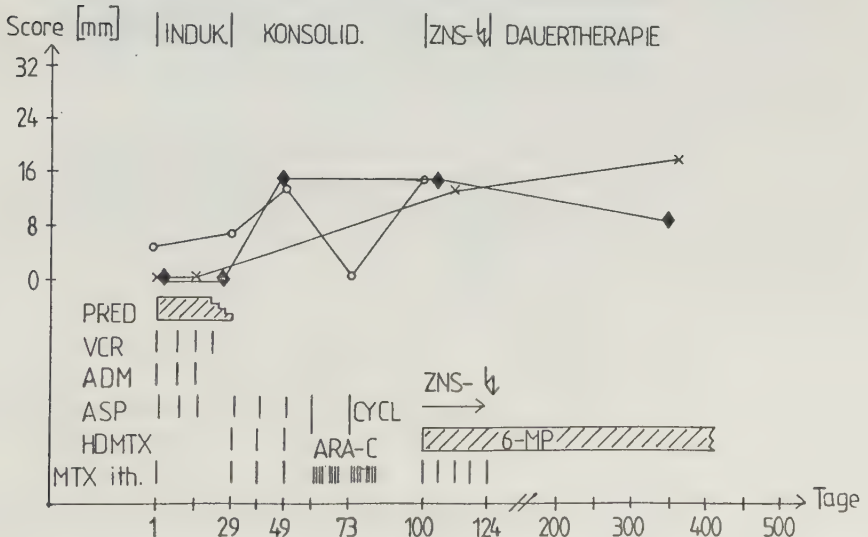


Abb. 15: Scorewerte von 3 Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie

mit high-risk-Faktoren. x = F. Jo., o = H. Ke., ◆ = L. Ke.

Non-Hodgkin-Lymphom, Nicht-B-Zell-Typ

Therapieprotokoll: zur Behandlung der akuten lymphatischen Leukämie im Kindesalter bei Vorliegen von Risikofaktoren, 77-02. Beschreibung siehe vorhergehendes Kapitel.

Patient:

N. Ch.: Non-Hodgkin-Lymphom, Stadium II, histologisch nicht eindeutig klassifizierbar, mit Befall des Mediastinums, der thorakalen und cervicalen Lymphknoten.

3 Wochen nach Therapiebeginn röntgenologisch vollständige Zurückbildung des anfänglich sehr großen Mediastinaltumors, 5 Wochen nach Therapiebeginn keine Lymphknotenvergrößerungen mehr tastbar. Rezidivfreiheit bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes, 655 Tage nach Therapiebeginn. Bis zur Beendigung der ZNS-Prophylaxe gehäuftes Auftreten von mittelschweren Infektionen, eine Leukopenie unter 500/mm³ während der Induktionsphase. 5 Scorewerte zwischen dem 4. und dem 293. Therapietag lagen zwischen 0 und 7 mm.

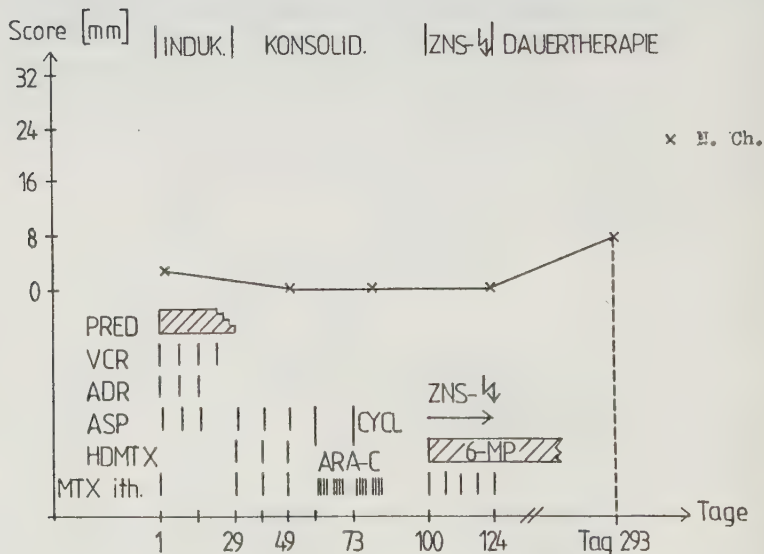


Abb. 16: Scorewerte eines Patienten mit einem Non-Hodgkin-Lymphom, Stadium II, vom Nicht-B-Zell-Typ

Non-Hodgkin-Lymphom, B-Zell-Typ

Therapieprotokoll: Am 1. Tag der 1.-5., 8. und 11. Woche Vincristin, am 1. Tag der 1., 4., 7. und 10. Woche Cyclophosphamid, am 1. Tag der 2., 5., 8. und 11. Woche Methotrexat, Asparaginase und Methotrexat intrathekal, während der ersten 4 Wochen täglich Prednison mit stufenweiser Dosisreduzierung am Ende der 4. Woche. Bei abdominellem Resttumor anschließend operative Entfernung oder Bestrahlung mit 2000 rad. Danach prophylaktische fraktionierte ZNS-Bestrahlung. Danach Dauertherapie für 12 Monate mit täglich 6-Mercaptopurin und wöchentlich Methotrexat und Cyclophosphamid.

Patienten:

F. Fl.: Non-Hodgkin-Lymphom des Abdomens, Stadium III, mit diffussem Befall der Leber und der abdominellen Lymphknoten, histologisch lympho- und immunoblastisch, hoher Malignitätsgrad, Burkitt-Typ. Entdeckung 23 Tage vor Chemotherapiebeginn bei einer Appendektomie. 13 Tage vor Chemotherapiebeginn Staging-Operation mit ileocecalresektion, Netzteilresektion und abdomineller Lymphknotenextirpation. 91 Tage nach Therapiebeginn kein sonographischer Nachweis mehr von Lebermetastasen oder einer anderen abdominalen Raumforderung. Keine Notwendigkeit mehr für eine weitere Operation oder eine abdominelle Bestrahlung. Rezidivfreiheit bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes, 394 Tage nach Therapiebeginn. Nach Chemotherapiebeginn vereinzelt leichte Infektionen, keine Leukopenie unter $500/\text{mm}^3$. 5 Scorewerte lagen zwischen 0 und 28 mm.

W. Jo.: Non-Hodgkin-Lymphom, ausgehend von den Halslymphknoten, mit diffussem Befall des Knochenmarkes und fast vollständiger Verdrängung der roten und weißen Vorstufen und Befall mehrerer entfernter Lymphknoten Gruppen, Stadium IV mit Übergang in das Stadium der Transformation, histologisch lymphoblastisch vom Burkitt-Typ und hoher Malignitätsgrad. 9 Tage vor Chemotherapiebeginn operative Entfernung mehrerer verbackener Halslymphknoten. 35 Tage nach Chemotherapiebeginn sind keine vergrößerten Lymphknoten mehr tastbar, 97 Tage nach Chemotherapiebeginn unauffälliger Knochenmarksausstrich, nach diesen Kriterien Vollremission. Am 107. Tag nach Chemotherapiebeginn wieder wallnußgroßer Tumor rechts parasternal. Von da an foudroyantes Lymphomwachstum. Eine Gabe von hochdosiertem Cyclophosphamid am 112. Therapietag und eine fraktionierte Bestrahlung des Mediastinums mit 1800 rad zwischen dem 116. und 127. Therapietag bleiben ohne meßbaren Einfluß. Tod am 139. Tag nach Chemotherapiebeginn. Nur vereinzelt leicht Infektionen, 3 mal Leukopenien unter $500/\text{mm}^3$. 2 Scorewerte lagen bei 7 und 13,5 mm.

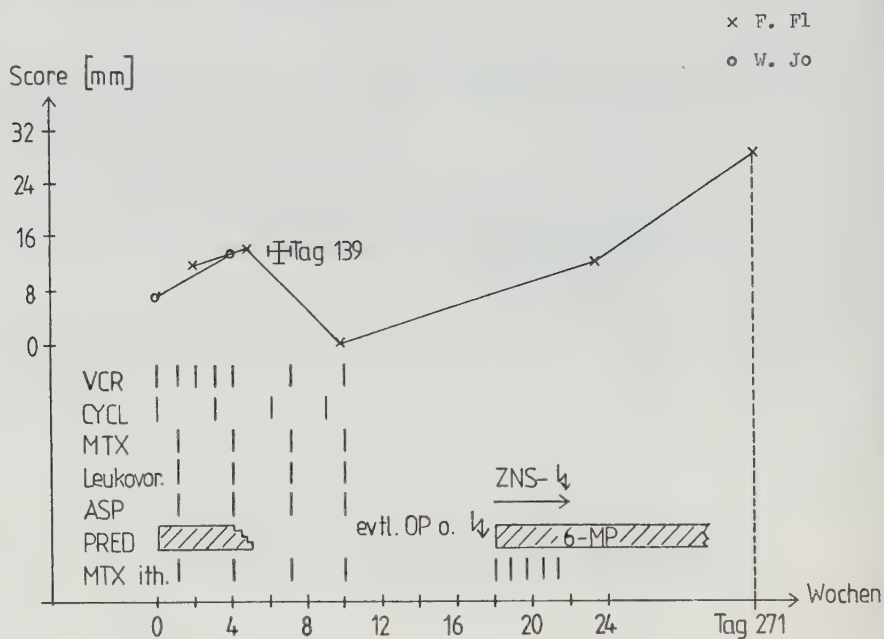


Abb. 17: Scorewerte von 2 Patienten mit einem Non-Hodgkin-Lymphom, Stadium III und IV, vom B-Zell-Typ

Morbus Hodgkin, Stadium II und III

Therapieprotokoll: HD 82, Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Leukämieforschung und -behandlung im Kindesalter. 2 mal OPPA, 2 mal COP(P), danach Bestrahlung mit IF 3000 rad. OPPA: 2 Wochen täglich Prednison und Procarbacin, am 1. Tag der 1. Woche Vincristin und Adriamycin, am 1. Tag der 2. Woche Vincristin und am 1. Tag der 3. Woche Vincristin und Adriamycin, danach 2 Wochen Therapiepause. COP(P): 2 Wochen täglich Procarbacin, im ersten Zyklus ohne Prednison, im 2. Zyklus mit Prednison, am 1. Tag der 1. und 2. Woche Vincristin und Cyclophosphamid. Während der Chemotherapie Infektionsprophylaxe mit Cotrimoxazol, nach Splenektomie für weitere 2 Jahre mit Penicillin.

Patienten:

S. Be.: Morbus Hodgkin, ausgehend von den Halslymphknoten, mit Befall der Milz und weiterer suprahrenischer Lymphknotengruppen, Stadium III A, histologisch klassischer Mischtyp. 10 Tage vor Chemotherapiebeginn Splenektomie und Probeentnahmen aus der Leber und den mesenterialen Lymphknoten. Unter der Chemo- und Strahlentherapie Rückgang der cervicalen Lymphknotenvergrößerungen. Rezidivfreiheit bis zum Ende der Beobachtungszeit, 562 Tage nach Chemotherapiebeginn. 2 einzelne leichte Infektionen, periphere Leukozytenzahlen stets über $1500/\text{mm}^3$. 4 Scorewerte zwischen dem 16. und dem 268. Tag nach Chemotherapiebeginn lagen zwischen 10 und 19 mm.

S. Ax.: Morbus Hodgkin, großer Mediastinaltumor bei Befall mehrerer mediastinaler Lymphknotenregionen, Stadium II B, histologisch nodulär-sklerosierend. Bei Klinikaufnahme, 2 1/2 Monate vor Chemotherapiebeginn Erythema exsudativum multiforme. 15 Tage vor Chemotherapiebeginn Staging-Laparotomie mit Probeentnahmen aus Milz, Leber und Lymphknoten, Appendektomie und Entfernung eines Meckelschen Divertikels. Während der Chemotherapie schneller Rückgang der Mediastinalverbreiterung auf der Röntgen-Thorax-Aufnahme. Computertomographisch lassen sich nach Abschluß der Chemo- und Radiotherapie noch Lymphome im vorderen Mediastinum und oberhalb des Aortenbogens nachweisen. Röntgenologisch kommt es in den folgenden 6 Monaten zu einer weiteren Normalisierung des Mediastinaldurchmessers. Rezidivfreiheit bis zum Ende der Beobachtungszeit, 524 Tage nach Chemotherapiebeginn. Während der Chemo- und Radiotherapie 2 mittelschwere Infektionen, periphere Leukozytenzahlen stets über $1500/\text{mm}^3$. 3 Scorewerte zwischen dem 18. und 444. Tag nach Chemotherapiebeginn lagen konstant zwischen 20 und 21 mm.

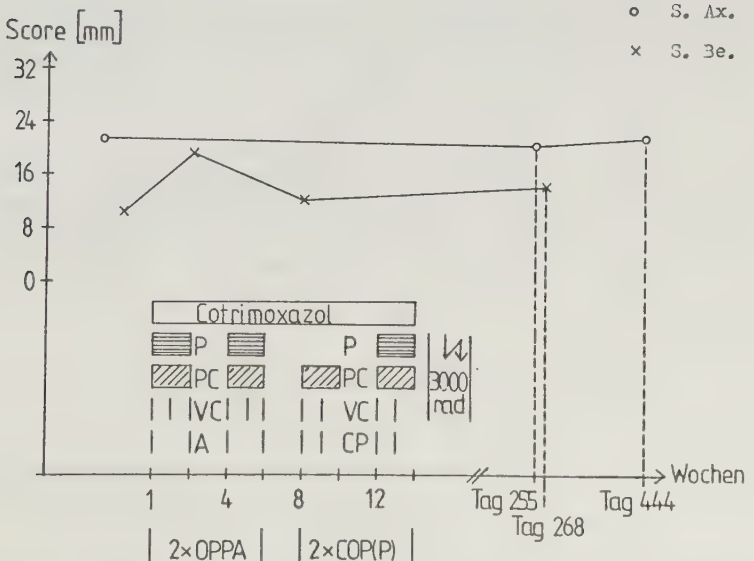


Abb. 18: Scorewerte von 2 Patienten mit einem Morbus Hodgkin im Stadium

II und III. P = Prednison, PC = Procarbacin, VC = Vincristin

(Onkovin), A = Adriamycin, CP = Cyclophosphamid

Morbus Hodgkin, Stadium IV

Therapieprotokoll: ABVD nach Bonadonna. 12 mal im Abstand von 2 Wochen Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin und Dacarbacin.

Patient:

O. Th.: Morbus Hodgkin, ausgehend von einem großen Mediastinaltumor diffuser Befall von Leber und Milz, sowie der mesenterialen und paraaortalen Lymphknoten, Stadium IV B, histologisch lymphozytenarm vom Typ des Hodgkin-Sarkoms. 73 Tage vor Chemotherapiebeginn Thorakotomie und Extirpation des Mediastinaltumors, 24 Tage vor Chemotherapiebeginn Staging-Lapacotomie mit Probeentnahme aus der Leber. Unter der Chemotherapie Rückgang der Leber- und Milzvergrößerungen, 5 1/2 Monate nach Therapiebeginn waren in einer Probeentnahme aus der Leber keine Hodgkin-Infiltrationen mehr nachweisbar. Rezidivfreiheit bis zum Ende der Beobachtungszeit, 556 Tage nach Chemotherapiebeginn. Vor Chemotherapiebeginn therapieresistente Pericard- und Pleuraergüsse, am 107. Tag nach Chemotherapiebeginn konservativ beherrschbarer Ileus. Nach Chemotherapiebeginn einige leichte bis mittelschwere Infektionen, eine Leukopenie unter 500/mm³. 6 Scorewerte zwischen dem 40. Tag vor Chemotherapiebeginn und dem 478. Tag nach Chemotherapiebeginn lagen zwischen 0 und 15 mm.

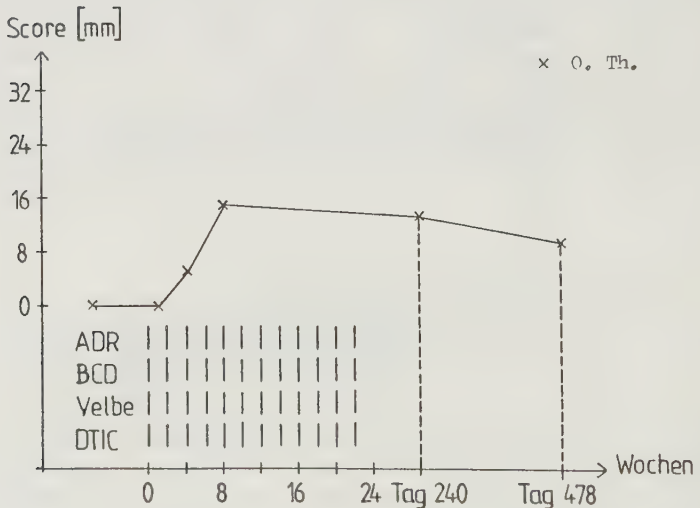


Abb. 19: Scorewerte eines Patienten mit Morbus Hodgkin, Stadium IV

Akute myeloische Leukämie

Therapieprotokoll: in Anlehnung an das Protokoll zur Therapie akuter nichtlymphatischer Leukämien der EORTC (41). In der 1. Woche am 1.-7. Tag Cytarabin, am 1.-3. Tag Daunomycin, am 1. Tag Vincristin. Wiederholung in der 5. und 9. Woche. In der 14. Woche am 1.-5. Tag Cytarabin, am 1. Tag Vincristin und Daunomycin. 5-malige Wiederholung im Abstand von 6 Wochen.

Patienten:

R. So.: Promyelozytenleukämie, initial 7400 Leukozyten im peripheren Blutbild. Modifikation des angegebenen Therapieprotokolles durch Gabe von Etoposid am 4. Tag der 1. Woche. Knochenmarksbiptisch Teilremission am 17. Tag nach Therapiebeginn, jedoch anhaltende Leukopenien unter $500/\text{mm}^3$, mit Infektionen zunehmender Schweregrade. Am 64. Tag nach Therapiebeginn Tod in einer Sepsis durch *Enterobacter cloacae* und in desolatem Allgemeinzustand. 2 Scorewerte am 2. und 12. Therapietag waren anerg mit 0 mm.

S. Ra.: Akute myelomonozytäre Leukämie, initial 15700 Leukozyten im peripheren Blutbild. Knochenmarksbiptische Vollremission bei Untersuchungen am 25., 71. und 116. Tag nach Therapiebeginn, am 71. Therapietag Befund M_1 , am 116. Therapietag Linksverschiebung und Reifungsstopp bei den Metamyelozyten, jedoch ohne Vermehrung der Blasten. Knochenmarkstransplantation 145 Tage nach Therapiebeginn, danach keine weitere Chemotherapie. Nach der Knochenmarkstransplantation Rezidivfreiheit bis zum Ende der Beobachtungszeit, 380 Tage nach Therapiebeginn. Bis zur Knochenmarkstransplantation 2 mittelschwere Infektionen und keine Leukopenie unter $500/\text{mm}^3$. Nach der Knochenmarkstransplantation eine Sepsis wenige Tage später und Varizellen 306 Tage nach Chemotherapiebeginn, ansonsten nur noch leichtere Infektionen. Langsam wieder ansteigende Leukozytenzahlen. 4 Scorewerte vor der Knochenmarkstransplantation lagen zwischen 10,5 und 28 mm, 1 Scorewert danach bei 31 mm.

Z. Sa.: Trisomie 21. Akute myeloische Leukämie nach 8 Wochen Präleukämie. Modifikation des angegebenen Therapieprotokolles durch die zusätzliche Gabe von 6-Thioguanin am 1. Tag der 8. Woche und der darauffolgenden Wiederholungszyklen. Während der Chemotherapie zunächst Vollremission, jedoch Tod an einem Rezidiv 334 Tage nach Therapiebeginn. Mehrere schwere und mittelschwere Infektionen, gehäuft Leukopenien unter $1500/\text{mm}^3$, jedoch niemals unter $500/\text{mm}^3$. 3 Scorewerte zwischen dem 5. und dem 110. Therapietag lagen zwischen 0 und 12 mm.

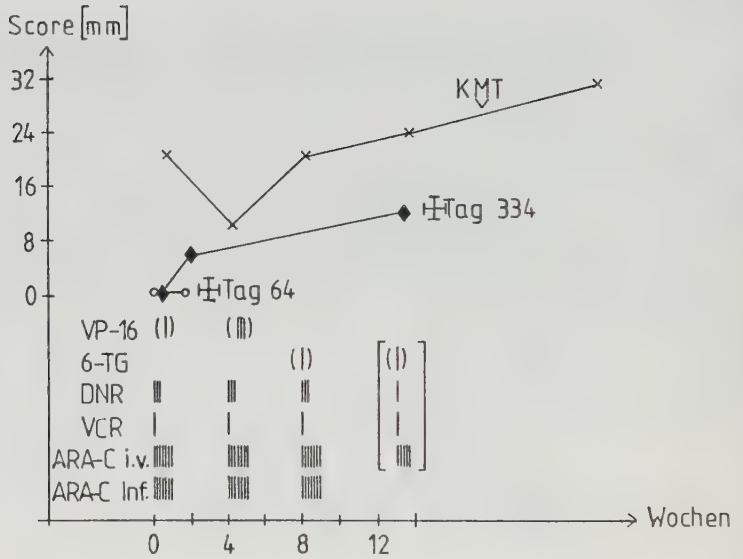


Abb. 20: Scorewerte von 3 Patienten mit akuter myeloischer Leukämie.

○ = R. So., ◆ = Z. Sa., × = S. Ra., KMT = Knochenmarktransplantation.

Spezielle Ergebnisse

Die Scorewerte während der ersten 3 Monate der zytostatischen Therapie

Bei Therapiebeginn lagen die Scorewerte im Durchschnitt erheblich unter dem Durchschnitt der gesunden Kontrollkollektive. 3 Monate nach Therapiebeginn hatten sich die Scorewerte im Schnitt dem Durchschnitt der gesunden Kontrollkollektive zwar wieder genähert, sie lagen jedoch immer noch darunter (Tab. 6).

Bei gemeinsamer Auswertung derjenigen Patienten, von denen Scorewerte zu Therapiebeginn und 3 Monate nach Therapiebeginn vorliegen, findet sich mit $p < 0,01$ ein signifikanter Scorewertanstieg während dieser Zeit. Bei Auswertung der Scorewerte aller Patienten bei Therapiebeginn und 3 Monate nach Therapiebeginn findet sich mit $p < 0,025$ eine signifikante Abnahme der Häufigkeit an- oder hypoerger Scorewerte während dieser Zeit (Tab. 5).

Signifikant mit $p < 0,002$ stiegen die Scorewerte während der ersten 3 Therapiemonate bei der ALL an. Die Häufigkeit an- oder hypoerger Scorewerte nahm bei der ALL während der ersten 3 Therapiemonate mit $p < 0,01$ signifikant ab. Die höchsten Scorewerte fanden sich bei Therapiebeginn bei den 4 Patienten mit Knochensarkomen. Bei ihnen fielen die Scorewerte im Verlauf der ersten 3 Therapiemonate etwas ab. Bei Therapiebeginn gab es bei ihnen keine an- oder hypoergen Scorewerte. Zwischen den Scorewertverläu-

fen der akuten lymphatischen Leukämie und der Knochensarkome lagen die Scorewertverläufe der übrigen Erkrankungen wie Neuroblastom, Weichteilsarkome, AML, Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphome. Doch auch hier zeigten einzelne Patienten ähnliche Scorewertverläufe wie die Patienten mit einer ALL, wie z. B. O. Th. mit einem Morbus Hodgkin im Stadium IV oder P. Sa. mit einem Neuroblastom im Stadium III, und einzelne Patienten ähnliche Scorewertverläufe wie die Patienten mit den Knochensarkomen, wie z. B. S. Be. mit einem Morbus Hodgkin im Stadium III A (Abb. 7, 18, 19).

Erkrankung	bei Therapiebeginn				3 Monate nach Therapiebeginn				
	A	H	A+H	n	A	H	A+H	n	
Neuroblastom	1	0	1	2	0	0	0	2	
Weichteilsarkome	1	0	1	4	0	0	0	2	
Ewing-Sarkom	0	0	0	2	0	0	0	2	
Osteosarkom	0	0	0	2	0	1	1	2	
ALL	10	1	11	12	2	0	0	9	p < 0,01
AML	2	0	2	3	0	0	0	2	
NHL	0	1	1	3	2	0	2	2	
HD	1	0	1	3	0	0	0	2	
gesamt	15	2	17	31	4	1	5	23	p < 0,025

Tabelle 5: Anergie und Hypoergiehäufigkeiten bei den einzelnen malignen Neubildungen und bei allen Patienten gemeinsam bei Therapiebeginn und 3 Monate nach Therapiebeginn. A = Anergie, H = Hypoergie, n = Anzahl der Patienten, statistische Auswertung durch den χ^2 -Test.

bei Therapie- 3 Mon. n.				
Name	Diagnose	rapiebeg.	Ther.be.	d _{ges.} d _{ALL}
A. Si.	Neuroblastom	9,5	12	2,5
P. Sa.	Neuroblastom	0	13,25	13,25
H. Si.	undiff. Tumor	8,75	9	0,25
S. Ta.	Rhabdomyosark.	6,5	--	
S. Ba.	Fibrosarkom	7,5	19,75	12,25
H. Ge.	Fibrosarkom	6	--	
F. So.	Ewing-Sarkom	14,5	16,25	1,75
H. Ha.	Ewing-Sarkom	18,25	9,5	-8,75
S. Pe.	Osteosarkom	12	7	-5
Z. Pe.	Osteosarkom	25	19,5	-5,5
A. Ch.	ALL	0	0	0 0
A. Sa.	ALL	0	19	19 19
B. Al.	ALL	0	12,5	12,5 12,5
F. Jo.	ALL	0	13	13 13
H. Ke.	ALL	0	0	0 0
H. Ur.	ALL	0	--	
L. Mi.	ALL	0	10	10 10
L. Ke.	ALL	0	14	14 14
M. Sa.	ALL	0	--	
R. Fl.	ALL	0	11,5	11,5 11,5
Sch. Ta.	ALL	8,75	--	
S. Th.	ALL	0	15	15 15
R. So.	AML	0	--	
S. Ra.	AML	20,75	24	3,25
Z. Sa.	AML	0	12	12
F. Fl.	NHL	11,5	0	-11,5
N. Ch.	NHL	2,5	0	-2,5
W. Jo.	NHL	7	--	
O. Th.	HD	0	15	15
S. Be.	HD	10	12	2
S. Ax.	HD	21	--	

p < 0,01 p < 0,002

	bei			3 Monate nach		
	Therapiebeginn			Therapiebeginn		
	$\bar{x}$	n	s_{n-1}	$\bar{x}$	n	s_{n-1}
Neuroblastom	4,8	2	6,7	12,6	2	0,9
Weichteilsarkome	7,2	4	1,2	14,4	2	7,6
Ewing-Sarkom	16,4	2	2,7	12,9	2	4,8
Osteosarkom	18,5	2	9,2	13,3	2	8,8
ALL	1,1	12	2,7	10,5	9	6,5
AML	6,9	3	12,0	18,0	2	8,5
NHL	7,0	3	4,5	0,0	2	0,0
HD	10,3	3	10,5	13,5	2	2,1
gesamt	6,3	31	7,4	11,5	23	6,6,

Tabelle 7: Durchschnittliche Scorewerte bei den einzelnen malignen Neubildungen und bei allen Patienten gemeinsam bei Therapiebeginn und 3 Monate nach Therapiebeginn.

Tabelle 6 (vorangehende Seite): Die Scorewerte aller Patienten bei Therapiebeginn und 3 Monate nach Therapiebeginn, statistische Auswertung durch den t-Test für verbundene Stichproben.

Die prognostische Relevanz des Scores

Abbildung 21 zeigt eine Darstellung der Krankheitsverläufe in Abhängigkeit von den Scorewertverläufen. Nach allen Scorewerten zu Therapiebeginn und nach allen initialen Scorewertverläufen zeigt sich eine einheitlich hohe Therapieansprechbarkeit (Tab. 8). Der Therapieerfolg war bei dem vorliegenden Krankengut nach an- oder hypoergen Scorewerten zu Therapiebeginn und nach initial vom an- oder hypoergen Bereich in den normergen Bereich ansteigenden Scorewerten wesentlich höher als nach zu Therapiebeginn normergen Scorewerten oder allen anderen initialen Scorewertverläufen. Zwischen den initial vom an- oder hypoergen Bereich in den normergen Bereich ansteigenden Scorewerten und allen anderen initialen Scorewertverläufen war der Unterschied mit $p < 0,05$ signifikant (Tab. 8). Unter 17 Patienten mit zu Therapiebeginn an- oder hypoergen Scorewerten befanden sich 11 von 12 und unter den 15 Patienten mit initial vom an- oder hypoergen Bereich in den normergen Bereich ansteigenden Scorewerten befanden sich 10 von 12 Patienten mit einer ALL. Die übrigen Patienten mit zu Therapiebeginn an- oder hypoergen Scorewerten waren 1 Patient mit einem Fibrosarkom, 1 Patientin mit einem Neuroblastom, 1 Patient mit HD, ein Patient mit einem NHL und 2 Patientinnen mit einer AML. Bei 5 von ihnen (1 Fibrosarkom, 1 Neuroblastom, 1 HD, 1 AML) stiegen die Scorewerte initial in den normergen Bereich an. Therapieerfolge waren in dieser Gruppe zu verzeichnen

bei 10 Patienten mit einer ALL, einem Patienten mit einem Fibrosarkom, einer Patientin mit einem Neuroblastom und bei einem Patienten mit einem Morbus Hodgkin.

	bei Therapiebeginn		
	Anergie/		
	Hypoergie	Normergie	
Therapieansprechen	16	13	
kein Therapieansprechen	1	1	p > 0,05
Therapieerfolg	14	7	
kein Therapieerfolg	3	7	p > 0,05

	init. Scorewertverläufe		
	A/H→N	andere	
Therapieansprechen	15	14	
kein Therapieansprechen	0	2	p > 0,05
Therapieerfolg	13	8	
kein Therapieerfolg	2	8	p < 0,05

Tabelle 8: Häufigkeiten von Therapieansprechen und von Therapieerfolg nach verschiedenen Scorewerten und nach verschiedenen Scorewertverläufen zu Therapiebeginn. A = Anergie, H = Hypoergie, N = Normergie. Statistische Auswertung durch den χ^2 -Test.

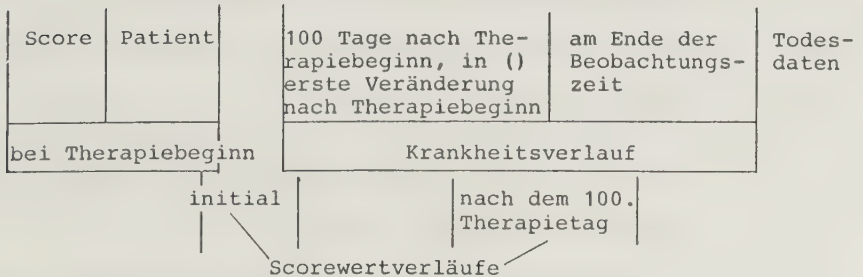
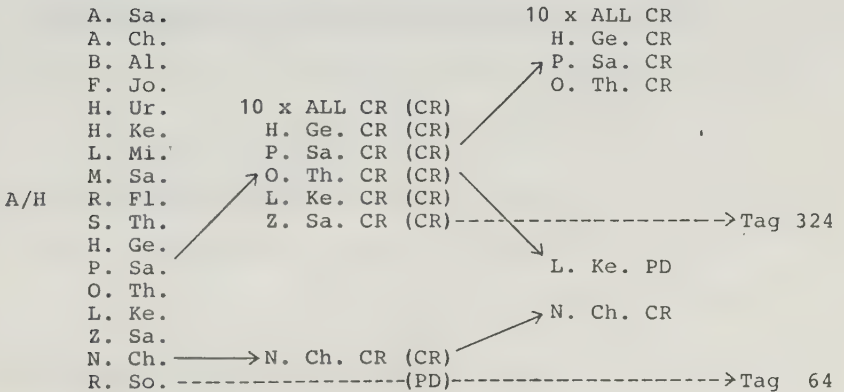
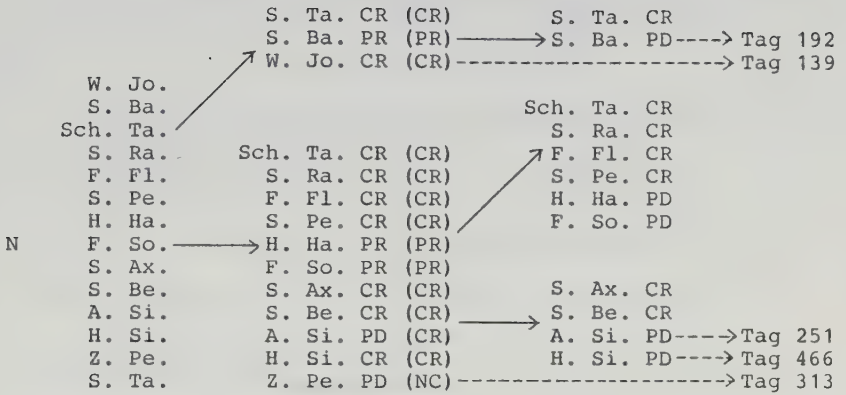


Abb. 21) Scorewertverläufe und Krankheitsverläufe

Die diagnostische Relevanz des Scores

Es scheint, als ob die Höhe des Scores in einer Korrelation zum Ausbreitungsstadium einer malignen Neubildung steht. 15 von 21 Patienten mit einer primär systemischen malignen Neubildung (ALL, AML, NHL, HD) hatten zu Therapiebeginn an- oder hypoerge Scorewerte, im Gegensatz zu 2 von 10 Patienten mit nicht primär systemischen malignen Neubildungen. Dieser Unterschied ist nach dem χ^2 -Test mit $p < 0,01$ signifikant. Alle 15 Patienten mit primär systemischen malignen Neubildungen, die zu Therapiebeginn an- oder hypoerge Scorewerte hatten, befanden sich bereits in einem Stadium der Generalisation ihrer Erkrankung. Dagegen befanden sich 3 von 6 Patienten mit primär systemischen malignen Neubildung, die zu Therapiebeginn normerge Scorewerte hatten, zu Therapiebeginn auch noch in einem klinisch lokalisierten Stadium ihrer Erkrankung (F. Fl. mit einem NHL, Stad. III, S. Be. mit einem Morbus Hodgkin, Stad. III A und S. Ax. mit einem Morbus Hodgkin, Stad. II B). 2 Patienten mit nicht primär systemischen malignen Neubildungen, jedoch mit einer generalisierten Ausbreitung ihrer primär lokalisierten malignen Neubildung (A. Si. mit einem Neuroblastom, Stad. IV und S. Ta. mit einem Rhabdomyosarkom der Blase mit diffuser Lungenmetastasierung) hatten zu Therapiebeginn jedoch normerge Scorewerte.

Die diagnostische Relevanz des Scores zur Früherkennung von Rezidiven einer malignen Neubildung wird besprochen, wenn die Gründe für Scorewerterniedrigungen bei ma-

lignen Neubildungen aus immunologischer Sicht besprochen wurden. Weiteres dazu siehe daher im Diskussionsteil.

Im vorliegenden Krankengut fand sich eine deutliche Korrelation der Höhe des Scores mit der Höhe des Infektionsrisikos. Bei den Patienten, bei denen sowohl an- oder hypoerge, als auch normerge Scorewerte gemessen wurden, fand sich nach an- oder hypoergen Scorewerten mit $p < 0,0001$ ein signifikant erhöhtes Infektionsrisiko (Tab. 9). Ein Vergleich des kumulativen Infektionsrisikos in Abhängigkeit von der Therapiedauer (Abb. 22) mit der Häufigkeit an- oder hypoerger Scorewerte (Abb. 25,26) zeigt, daß die Zeit des höchsten kumulativen Infektionsrisikos am Beginn der zytostatischen Therapie mit der Zeit der meisten an- oder hypoergen Scorewerte korreliert. Eine Analyse der Anzahl aller Infektionen in 20- Tagesintervallen ab Therapiebeginn, sowie des durchschnittlichen Schweregrades der auftretenden Infektionen in Abhängigkeit von der Therapiezeit (Abb. 23,24) zeigt, daß die kumulative Verteilung des Infektionsrisikos maßgeblich durch die Anzahl und weniger durch den durchschnittlichen Schweregrad der auftretenden Infektionen bestimmt wurde.

Das höhere Infektionsrisiko nach an- oder hypoergen Scorewerten wurde maßgeblich bestimmt durch die schweren, oft septischen Infektionen bei den Patienten mit einer ALL in der Induktionsphase, während der diese meist an- oder hypoerge Scorewerte hatten. Da bei den ALL-Patienten während der Induktionsphase meist auch erhebliche Granulozytopenien vorlagen und auch diese für ein erhöhtes Infek-

tionsrisiko mit verantwortlich gemacht werden können, ist ein alleiniger Kausalzusammenhang zwischen erniedrigten Scorewerten und erhöhtem Infektionsrisiko bei den ALL-Patienten während der Induktionsphase in Frage zu stellen (näheres dazu siehe Diskussionsteil).

Das Erregerspektrum nach an- oder hypoergen Scorewerten erstreckte sich von Staphylokokken, Streptokokken, grampositive Stäbchen, gramnegative Stäbchen über Candida-Pilz bis zu Varizellen und unterschied sich nicht wesentlich vom Erregerspektrum nach normergen Scorewerten. Insbesondere fand sich nach an- oder hypoergen Scorewerten kein vermehrtes Auftreten von typisch zellulär abgewehrten Keimen.

Name	Diagnose	An-/Hypoer. Normergie				d
		$\bar{x}$	n	$\bar{x}$	n	
A. Si.	Neuroblastom	-	-	0	4	
P. Sa.	Neuroblastom	3	1	0	5	3
H. Si.	undiff. Tumor	-	-	0	2	
S. Ta.	Rhabdomyosar.	-	-	1,7	3	
S. Ba.	Fibrosarkom	-	-	3,5	2	
H. Ge.	Fibrosarkom	5	1	0	1	5
F. So.	Ewing-Sarkom	-	-	1,7	7	
H. Ha.	Ewing-Sarkom	-	-	1,5	6	
S. Pe.	Osteosarkom	0	1	0,25	4	0,75
Z. Pe.	Osteosarkom	-	-	0,75	4	
A. Ch.	ALL	0,5	2	1,3	3	-0,8
A. Sa.	ALL	3	1	0	1	3
B. Al.	ALL	3	1	1,5	2	1,5
F. Jo.	ALL	3	1	0	2	3
H. Ke.	ALL	2,5	2	0	2	2,5
H. Ur.	ALL	5	1	2	1	3
L. Mi.	ALL	3	1	1	3	2
L. Ke.	ALL	2	1	0,3	3	1,7
M. Sa.	ALL	5	1	0	1	5
R. Fl.	ALL	5	1	0	4	5
Sch. Ta.	ALL	3	1	0,7	3	2,3
S. Th.	ALL	5	1	1,3	3	3,7
R. So.	AML	3	1	-	-	
S. Ra.	AML	-	-	1,7	3	
Z. Sa.	AML	5	1	2,5	2	2,5
F. Fl.	NHL	0	1	0	3	0
N. Ch.	NHL	3	4	0	1	3
W. Jo.	NHL	-	-	2	1	
O. Th.	HD	2	2	1,3	3	0,7
S. Be.	HD	-	-	0	3	
S. Ax.	HD	-	-	0,7	3	

$p < 0,0001$

Σ Infektionsschweregrade

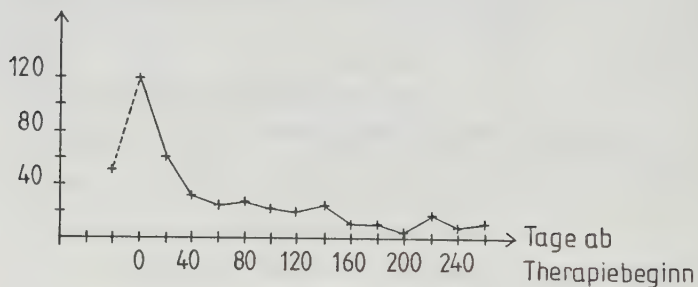


Abb. 22) Kumulatives Infektionsrisiko: Summe der Schweregrade aller Infektionen aller Patienten in 20-Tagesintervallen.

Tabelle 9 (vorangehende Seite): Mittlere Schweregrade der schwersten Infektionen in 30-Tagesintervallen nach an- oder hypothergen und nach normergen Scorewerten bei den einzelnen Patienten. Statistische Auswertung durch den t-Test für verbundene Stichproben.

Anzahl der Infektionen

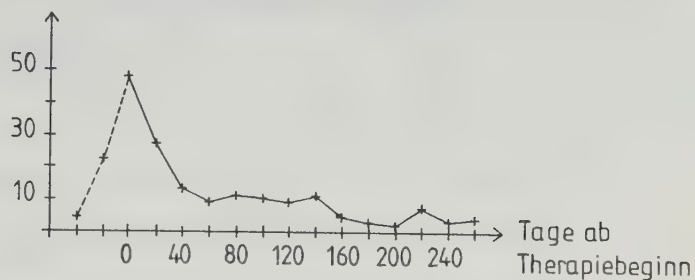


Abb. 23) Anzahl aller Infektionen bei allen Patienten in 20-Tagesintervallen.

durchschnittl. Schweregrad

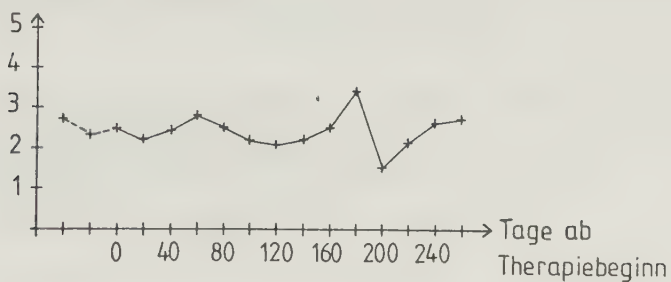


Abb. 24) Durchschnittlicher Schweregrad aller Infektionen aller Patienten in 20-Tagesintervallen.

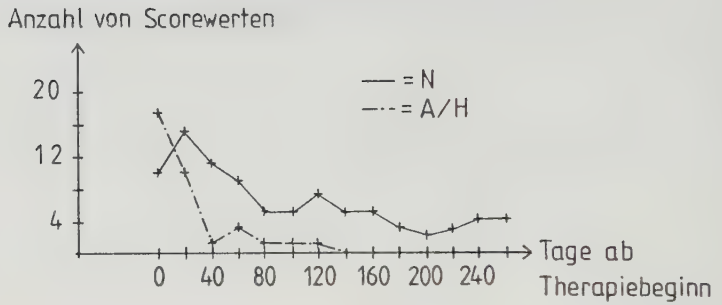


Abb. 25) Anzahl der an- und hypoergen und der normergen Scorewerte bei allen Patienten in 20-Tagesintervallen.

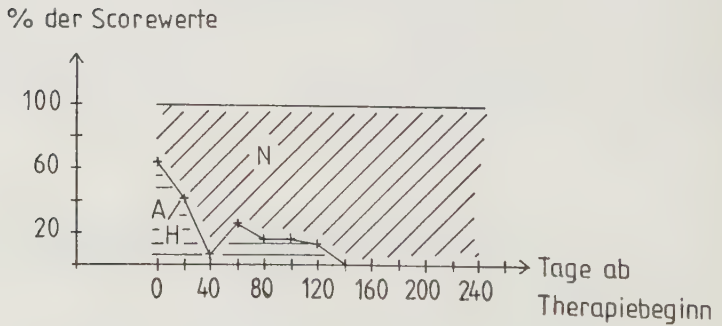


Abb. 26) Prozentualer Anteil der an- oder hypoergen Scorewerte an der Gesamtzeit aller Scorewerte bei allen Patienten in 20-Tagesintervallen.

Weitere immunologische Parameter

Leukozytenzahlen: Der Normbereich der peripheren Leukozytenzahlen liegt im Alter zwischen 3 und 15 Jahren bei weitgefaßten Grenzen zwischen 5500 und 12500 / mm^3 (81).

Vor Beginn der zytostatischen Therapie lagen die peripheren Leukozytenzahlen bei denjenigen Patienten, die nicht an einer akuten myeloischen Leukämie oder einer akuten lymphatischen Leukämie erkrankt waren, mit durchschnittlich 9212 / mm^3 bei einer Standardabweichung von 3524 / mm^3 genau im Normbereich (Tab. 10).

Unter der zytostatischen Therapie lagen die Leukozytenzahlen bei Einhaltung der Erhebungskriterien (S. 23) bei denselben Patienten mit durchschnittlich 4796 / mm^3 bei einer Standardabweichung von 1233 / mm^3 niedriger. Der Unterschied ist mit $p < 0,0001$ signifikant (Tab.10).

Absolute Lymphozytenzahlen: Der Normbereich der absoluten Lymphozytenzahlen liegt im Alter zwischen 3 und 15 Jahren bei weitgefaßten Grenzen zwischen 1650 und 6250 Lymphozyten / mm^3 (81).

Vor Beginn der zytostatischen Therapie lagen die absoluten Lymphozytenzahlen bei denjenigen Patienten, die nicht primär an einer akuten lymphatischen Leukämie erkrankt waren, mit durchschnittlich 2988 Lymphozyten / mm^3 bei einer Standardabweichung von 2015 / mm^3 im unteren Normbereich (Tab. 11).

Unter der zytostatischen Therapie lagen die absoluten Lymphozytenzahlen bei Einhaltung der Erhebungskriterien (S. 23) bei denselben Patienten mit durchschnittlich $1601 / \text{mm}^3$ bei einer Standardabweichung von $776 / \text{mm}^3$ niedriger. Der Unterschied ist mit $p < 0,02$ signifikant.

Während die absoluten Lymphozytenzahlen im Gegensatz zu den Leukozytenzahlen bei Beginn der zytostatischen Therapie schon leicht supprimiert erscheinen, nehmen sie bei abnehmenden Leukozytenzahlen unter zytostatischer Therapie nur unterproportional mit ab (Abb. 27). Sie unterliegen daher bei zytostatisch bedingter Leukozytensuppression nicht so großen Schwankungen wie die Leukozyten insgesamt.

Eine Darstellung der Leukozytenzahlen und der absoluten Lymphozytenzahlen gegen korrespondierende Scorewerte nach den Erhebungskriterien (S. 24) (Abb. 28,29) zeigt, daß zwischen diesen Parametern keine Korrelation besteht. Schwachpunkt: Verschiedene Patienten gingen mit verschieden vielen Wertepaaren in die Darstellungen ein, doch hätte auch eine gleiche Gewichtung aller Patienten am Ergebnis nichts geändert.

Zytostatika: Da sich die mittleren Scorewerte aus allen unter direktem Zytostatikaeinfluß gemessenen Scorewerten und die mittleren Scorewerte aus allen nicht unter direktem Zytostatikaeinfluß, jedoch unter zytostatischer

Therapie gemessenen Scorewerten gleichen (Tab. 13), scheidet ein direkter Einfluß von Zytostatika auf die Scorewerte nach der auf Seite 24 gegebenen Definition aus. Vergleicht man bei einzelnen Patienten die mittleren Scorewerte unter direktem Zytostatikaeinfluß mit den mittleren Scorewerten ohne direkten Zytostatikaeinfluß, so finden sich ohne direkten Zytostatikaeinfluß sogar niedrigere Scorewerte als mit direktem Zytostatikaeinfluß (Tab. 12). Zu beachten ist dabei aber, daß in die Scorewertgruppe ohne direkten Zytostatikaeinfluß viele anerge Scorewerte aus der Induktionsphase der ALL fallen, in der auch Scorewerte mit direktem Zytostatikaeinfluß anerg waren ^{(Abb. 30 und} Tab. 14). Auch die Untersuchung des direkten Einflusses einzelner Zytostatika oder einzelner Zytostatikakombinationen bringt keine anderen Erkenntnisse (Tab. 13). Abweichungen vom Mittelwert aller Scorewerte unter direktem Zytostatikaeinfluß sind hier, abgesehen von den Scorewerten nach VCR und DB oder nach VCR und ADM (Erklärung siehe oben und Tab. 14), wegen nur geringer Fallzahlen auf zufällige Gegebenheiten zurückzuführen.

Mit 11,3 mm liegt der mittlere Scorewert aus allen nicht unter direktem Zytostatikaeinfluß gemessenen Scorewerten genauso wie mit 11,4 mm der mittlere Scorewert aus allen unter direktem Zytostatikaeinfluß gemessenen Scorewerten unter den Scoremittelwerten gesunder Kontrollpopulationen (Abb. 6), doch gehen in beiden Gruppen auch die niedrigen zu Therapiebeginn bei der ALL und bei anderen malignen Neubildungen gemessenen Scorewerte ein. Die Ein-

zelfalldarstellungen (Abb. 7 - 20) zeigen zudem, daß es auch unter zytostatischer Therapie mit oder ohne direkten Zytostatikaeinfluß zu überdurchschnittlich hohen Scorewerten kam. Auch ein indirekter Zytostatikaeinfluß auf die Scorewerte nach seiner Definition S. 24 scheidet daher aus.

Schließlich zeigt die Tatsache, daß die Scorewerte bei den meisten Patienten unter der zytostatischen Therapie angestiegen sind (Tab. 7, Abb. 7 - 20), daß der zytostatischen Therapie bezogen auf die Scorewerte beim vorliegenden Krankengut eher eine immunrestaurative als eine immunsuppressive Funktion zukam.

Name	Diagnose	Leukozytenzahlen				
		initial unter zyt. Ther.				
		n	$\bar{x}$	s_{n-1}	d	
A. Si.	Neuroblastom	2000	12	4791	3136	-2791
P. Sa.	Neuroblastom	8800	9	3288	1976	5512
H. Si.	undiff. Tumor	10400	15	5086	2224	5134
S. Ta.	Rhabdomyosar.	6400	38	3207	2357	3193
S. Ba.	Fibrosarkom	5900	30	5794	5059	106
H. Ge.	Fibrosarkom	10400	31	5035	6447	5365
F. So.	Ewing-Sarkom	8600	78	2431	1882	6169
H. Ha.	Ewing-Sarkom	12400	46	4056	2905	8344
S. Pe.	Osteosarkom	7200	20	5372	2351	1828
Z. Pe.	Osteosarkom	5800	16	5231	2346	569
A. Ch.	ALL	Blas	24	5689	3712	
A. Sa.	ALL	----	25	2056	1342	
B. Al.	ALL	Blas	73	3594	2929	
F. Jo.	ALL	----	25	3890	3025	
H. Ke.	ALL	----	28	2764	2587	
H. Ur.	ALL	Blas	31	3225	1714	
L. Mi.	ALL	----	37	3581	1841	
L. Ke.	ALL	Blas	33	4674	3171	
M. Sa.	ALL	Blas	45	4148	2435	
R. Fl.	ALL	Blas	45	3161	1915	
Sch. Ta.	ALL	----	34	2324	1798	
S. Th.	ALL	----	48	2998	2179	
R. So.	AML	----	39	618	784	
S. Ra.	AML	----	35	3620	2297	
Z. Sa.	AML	Blas	56	2413	3181	
F. Fl.	NHL	11600	33	5103	3947	6497
N. Ch.	NHL	14300	37	5514	3382	8786
W. Jo.	NHL	8400	26	3861	3156	4539
O. Th.	HD	8100	16	4409	3173	3691
S. Be.	HD	16300	9	16300	7366	8934
S. Ax.	HD	10800	6	6200	3700	4600

$p < 0,0001$

Name	Diagnose	abs. Lymph.zahlen				
		initial unter zyt. Ther.				
		n	$\bar{x}$	s_{n-1}	d	
A. Si.	Neuroblastom	1320	13	1534	465	-214
P. Sa.	Neuroblastom	4576	4	1440	953	3136
H. Si.	undiff. Tumor	2392	4	1163	864	1229
S. Ta.	Rhabdomyosar.	----	15	1205	524	
S. Ba.	Fibrosarkom	2301	2	1174	324	1127
H. Ge.	Fibrosarkom	1456	8	897	382	559
F. So.	Ewing-Sarkom	2580	13	1059	321	1521
H. Ha.	Ewing-Sarkom	2728	15	1096	562	1632
S. Pe.	Osteosarkom	2016	5	2140	1048	-124
Z. Pe.	Osteosarkom	1624	4	2180	1969	-556
A. Ch.	ALL	Blas	14	1069	542	
A. Sa.	ALL	----	2	1143	810	
B. Al.	ALL	Blas	9	594	189	
F. Jo.	ALL	----	12	1081	649	
H. Ke.	ALL	----	13	1125	656	
H. Ur.	ALL	----	15	1044	451	
L. Mi.	ALL	----	26	1435	939	
L. Ke.	ALL	----	14	1649	902	
M. Sa.	ALL	Blas	26	701	483	
R. Fl.	ALL	----	23	929	343	
Sch. Ta.	ALL	----	8	1257	695	
S. Th.	ALL	Blas	22	1136	787	
R. So.	AML	----	--	----	----	
S. Ra.	AML	8949	19	1467	687	7482
Z. Sa.	AML	1624	7	1582	484	42
F. Fl.	NHL	3016	19	887	941	2129
N. Ch.	NHL	4147	20	1111	1060	3036
W. Jo.	NHL	2856	2	1041	114	1815
O. Th.	HD	1296	7	1828	1222	-532
S. Be.	HD	6194	3	2755	1381	3439
S. Ax.	HD	1728	1	3861	----	-2133

$p < 0,02$

Tabelle 10 (Seite 65): Leukozytenzahlen bei Therapiebeginn und durchschnittliche Leukozytenzahlen unter zytostatischer Therapie bei den einzelnen Patienten. Erhebungskriterien siehe S.23. Blas = Blasten im peripheren Blutbild. Statistische Auswertung durch den t-Test für verbundene Stichproben.

Tabelle 11 (Seite 66): absolute Lymphozytenzahlen bei Therapiebeginn und durchschnittliche absolute Lymphozytenzahlen unter zytostatischer Therapie bei den einzelnen Patienten. Erhebungskriterien siehe S. 23. Blas = Blasten im peripheren Blutbild. Statistische Auswertung durch den t-Test für verbundene Stichproben .

Tabelle 12 (Seite 70): Durchschnittswerte aller Scorewerte unter direktem Zytostatikaeinfluß und Durchschnittswerte aller Scorewerte ohne direkten Zytostatikaeinfluß bei den einzelnen Patienten, n = Anzahl der Werte, s_{n-1} = Standardabweichung

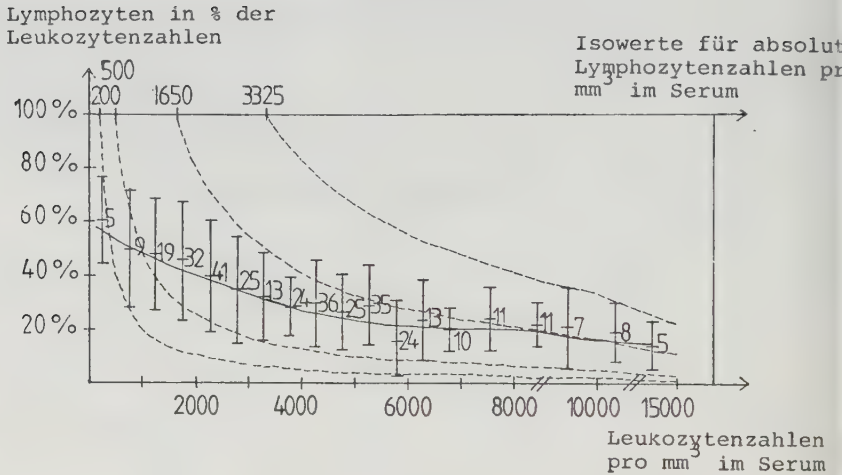


Abb. 27) Verhältnis von absoluten und relativen Lymphozytenzahlen zu den Leukozytenzahlen unter zytostatischer Therapie. Die gestrichelten Linien geben Isolinien für absolute Lymphozytenzahlen wieder. Die Isolinie 3325 Lymphozyten / mm^3 stellt die Isolinie der mittleren absoluten Lymphozytenzahl gesunder Kinder zwischen 3 und 15 Jahren dar. Die Isolinie 1650 Lymphozyten / mm^3 stellt bei weitester Fassung die unterste Grenze des Normbereiches gesunder Kinder zwischen 3 und 15 Jahren dar. Die Zahlen in der Abbildung geben die Anzahlen ausgewerteter Wertepaare in bestimmten Leukozytenbereichen wieder. Die Länge der Balken entspricht jeweils der einfachen Standardabweichung.

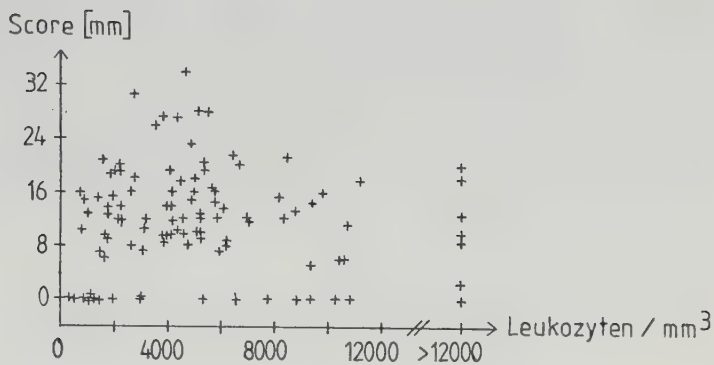


Abb. 28) Beziehung zwischen Scorewerten und den Leukozytenzahlen

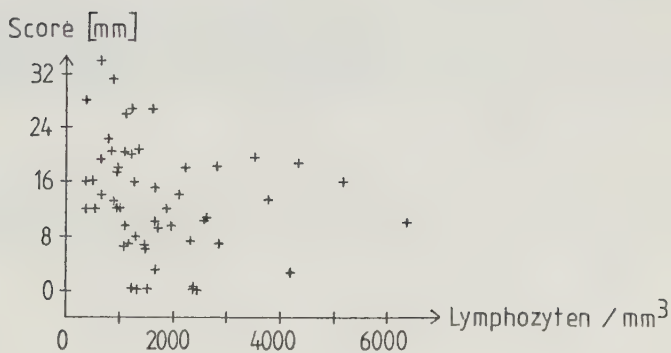


Abb. 29) Beziehung zwischen Scorewerten und den absoluten Lymphozytenzahlen

	dir. Zyt.-Einfluß			Ø dir. Zyt.-Einfl.			
Name	n	$\bar{x}$	s_{n-1}	n	$\bar{x}$	s_{n-1}	d
A. Si.	3	10,3	1,4	2	11,25	0,35	0,95
P. Sa.	1	12	---	5	13,25	9,8	1,25
H. Si.	2	9,4	0,9	2	8,9	0,2	-0,5
S. Ta.	2	14	5,7	1	6,5	---	-7,5
S. Ba.	3	12,1	6,7	0	---	---	
H. Ge.	2	11	15,6	1	6	---	-5
F. So.	2	14,6	0,2	10	14,35	5,2	-0,25
H. Ha.	7	14,1	4,1	3	19,25	6,3	5,15
S. Pe.	5	12,1	5,1	2	16	5,7	4,1
Z. Pe.	0	---	---	5	20,2	3,9	
A. Ch.	5	9,6	11,7	1	0	---	-9,6
A. Sa.	3	10,9	9,8	1	0	---	-10,9
B. Al	4	9,4	7,4	1	0	---	-9,4
F. Jo.	4	7,5	8,8	0	---	---	
H. Ke.	4	8,25	6,6	1	4,5	---	-3,75
H. Ur.	3	9,7	14,2	0	---	---	
L. Mi.	4	15,9	14,5	1	0	---	-15,9
L. Ke.	4	8,9	6,5	1	0	---	-8,9
M. Sa.	2	6	8,5	1	0	---	-6
R. Fl.	4	20,6	8,2	2	4,5	6,4	-16,1
Sch. Ta.	2	13,5	2,1	3	5,2	4,6	-8,3
S. Th.	3	11	9,6	1	7,25	---	-3,75
R. So.	1	0	---	1	0	---	0
S. Ra.	4	18,9	5,8	1	31	---	12,1
Z. Sa.	2	6	8,5	1	6	---	0
F. Fl.	5	13,1	10	0	---	---	
N. Ch.	5	1,9	3	0	---	---	
W. Jo	2	10,25	4,6	0	---	---	
O. Th.	2	6,7	7,6	3	-3	6,7	0,6
S. Be.	2	15,5	4,9	2	12	2,8	-3,5
S. Ax.	0	---	---	3	20,7	0,6	

Tabelle 12: Erklärung siehe Seite 67

Zytostatika	CP	HIMTX	6-MP (+ MTX)	ADM oder DB	ARA-C	VCR
n	6	12	22	8	3	4
$\bar{x}$ [mm]	12,5	11,5	14,2	12,9	6,9	9,1
s_{n-1} [mm]	7,3	9,7	8,1	7,9	12,0	4,1

Zytostatika	VCR, DB oder VCR, ADM	DB, ARA-C oder DB, ARA-C, 6-TG	CP, VCR	CP, VCR, ACT-D oder CP, VCR, ADM	CP, ARA-C oder CP, ADM oder CP, ACT-D	CP, MTX, 6-MP
n	10	2	5	8	5	2
$\bar{x}$ [mm]	2,9	15,5	8,3	14,1	11,5	20,0
s_{n-1} [mm]	6,1	7,1	5,3	4,4	2,8	11,3

Zytostatika	HIMTX, VCR	MTX, VCR, DB	ARA-C, 6-TG	gesamt, direk- ter Zytostati- kaeinfluß (I)	Kontrolle, kein direkter Zytostatika- einfluß (II)
n	2	1	2	92	56
$\bar{x}$ [mm]	6,7	0,0	18,0	11,4	11,3
s_{n-1} [mm]	9,6	—	8,5	8,1	8,3

Tabelle 13) Durchschnittliche Scorewerte unter dem direkten Einfluß verschiedener Zytostatika und Zytostatikakombinationen, n = Anzahl der Werte, $\bar{x}$ = durchschnittlicher Scorewert, s_{n-1} = Standardabweichung, I = Gesamtheit aller Scorewerte, die unter dem "direkten" Einfluß von Zytostatika standen, II = Gesamtheit aller Scorewerte, die unter keinem "direkten" Zytostatikaeinfluß standen. Der Score-Mittelwert nach den Zytostatika VCR und DB oder VCR und ADM weicht vom Gesamtmittelwert signifikant ab ($p < 0,05$). Näheres dazu siehe auch Abb. 30) und Tabelle 14).

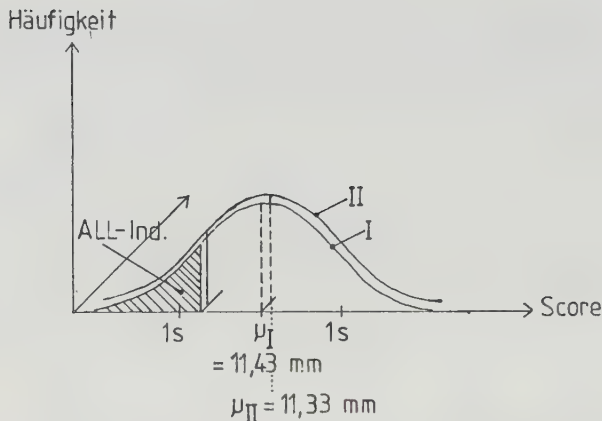


Abb. 30) Schematische Darstellung der Verteilung der Scorewerte Gruppe I unter direktem Zytostatikaeinfluß und Gruppe II ohne direkten Zytostatikaeinfluß.

I: direkter Zytostatikaeinfluß				II: kein direkter Einfluß	
Name	Datum	Score [mm]	Zytostatika	Datum	Score [mm]
A. Sa.	4. 9.83	0,0 *	VCR, DB	30. 9.83	0,0 *
F. Jo.	10. 2.84	0,0 *	VCR, DB	—	—
L. Ke.	20. 9.83	0,0 *	VCR, DB	16.10.83	0,0 *
S. Be.	30.11.83	19,0	VCR, AIM	2.11.83	10,0
S. Ba.	30. 9.83	7,5	VCR, DB	—	—
Z. Sa.	11. 7.84	0,0	VCR, DB	27. 7.84	6,0
H. Ur.	15. 1.84	0,0 *	VCR, DB	—	—
N. Ch.	25. 9.83	2,5	VCR, DB	—	—
S. Th.	4. 9.83	0,0 *	VCR, AIM	30. 9.83	7,25 *
M. Sa.	13. 1.84	0,0 *	VCR, DB	4. 2.84	0,0 *
$n = 10, \bar{x} = 2,9 \text{ mm}, s_{n-1} = 6,1 \text{ mm}$				$n = 6, \bar{x} = 3,9 \text{ mm}, s_{n-1} = 4,4 \text{ mm}$	

Tabelle 14) Vergleich von Scorewerten unter dem "direkten" Einfluß von VCR und DB oder VCR und AIM mit Scorewerten, die bei den selben Patienten zur selben Zeit nicht unter "direktem" Zytostatikaeinfluß standen. * = Scorewerte aus der Induktionsphase einer ALL.

Diskussion

In der Literatur wird vielfach über die DCH (Hautreaktion vom verzögerten Typ) bei malignen Neubildungen berichtet (1,2,3,11,18,19,20,21,23,24,26,30,36,41,43,45,50,55,56,61,68,72,74,82). Viele Autoren verwendeten künstliche oder nicht standardisierte natürliche Antigene (1,2,3,11,26,38,43,50,56,61,63,72,74,82). Seit 1977 setzte sich zur Testung der DCH zunehmend der standardisierte und mit natürlichen Antigenen beladene Multiteststempel durch (18,19,20,23,24,30,41,45,55,68). Einige Autoren untersuchten die DCH ohne zeitlichen Zusammenhang zur tumorspezifischen Therapie (1,3,11,18,21,23,43,50,61,68,72,74). Einige Autoren geben DCH-Werte nur vor Beginn einer tumorspezifischen Therapie an (2,19,20,24,38,55,56,63), andere Autoren führten Verlaufskontrollen unter der tumorspezifischen Therapie durch (18,19,20,24,26,38,41). Wenige Autoren berichten über die DCH bei malignen Neubildungen im Kindesalter (24,30,41,56).

Über eine supprimierende Wirkung der meisten malignen Neubildungen auf die DCH besteht Übereinstimmung (1,2,3,11,18,19,20,21,23,24,26,38,41,43,45,50,55,56,61,63,68,72,74), Ausnahmen bilden frühe Tumorstadien (18,19,20,26), lokalisierte Stadien maligner Neubildungen (50), das maligne Melanom (63,82), und dieses vor allem in den Stadien 1-3 (63). Bei Melanompatienten wurden sogar stärkere DCH-Reaktionen und höhere Scorewerte als bei gesunden Vergleichspersonen gemessen. Im vorliegenden

Krankengut wurden auch in primär generalisierten Tumorstadien normerge Scorewerte gefunden (S. Ra., F. Fl., A. Si.)

Analog zu den vorliegenden Ergebnissen fanden Ebell et al (24) und Leikin (56) sehr niedrige Scorewerte bei Kindern mit unbehandelter ALL und Ebell et al (24) auch einen deutlichen Anstieg der Scorewerte während der ersten 6 Therapiemonate bei Kindern mit ALL unter zytostatischer Therapie. Verminderte DCH-Werte bei Patienten mit Morbus Hodgkin, wie sie in der Literatur angegeben werden (2,3,18,20,21,24,55), konnten im vorliegenden Krankengut nur bei einem Patienten (O. Th.) gefunden werden. Bei diesem Patienten mit einem Morbus-Hodgkin im Stadium IV bestätigen sich jedoch die Ergebnisse von Delbrück et al (18,20) und Lang et al (55) über eine stadienkorrelierte Abnahme der DCH-Werte und von Delbrück et al (18) über eine Abnahme der Scorewerte in Korrelation zur B-Symptomatik, sowie über ein Ansteigen der Scorewerte unter der Chemotherapie in den Stadien III und IV. Ähnliche Ergebnisse bei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen (1,18,20,21,24) bestätigten sich im vorliegenden Krankengut bei 2 Patienten mit einem Non-Hodgkin-Lymphom im Stadium IV (W. Jo. und N. Ch.) mit initial niedrigen oder anergen und im Lauf der zytostatischen Therapie - bei N. Ch. allerdings nur sehr verhalten - ansteigenden Scorewerten. Morris et al (63) fanden altersunabhängig auch bei der AML niedrige DCH-Werte, wie im vorliegenden Krankengut bei R. So und ini-

tial bei Z. Sa.. S. Ra. mit einer AML hatte im Gegensatz dazu während der ganzen Beobachtungszeit hohe bis überdurchschnittlich hohe Scorewerte.

Bei den malignen Neubildungen in lokalisierten Stadien fanden sich analog zu Ebell et al (24) nur leicht bis mäßig erniedrigte Scorewerte, zum Teil wie bei Kopersztych et al (50) auch keine Scorewerterniedrigungen. Analog zu Ebell et al (24) wurde speziell bei den Knochentumoren keine wesentliche Änderung der Scorewerte unter der zytostatischen Therapie festgestellt.

Mehrere Autoren beschreiben bei Morbus Hodgkin eine persistierende und die Chemotherapie über Jahre überdauernde Immunsuppression (3,18,20,24). Diese konnte bei den hier untersuchten Patienten mit Morbus Hodgkin nicht festgestellt werden.

Delbrück et al (20) beschreiben eine überschießende Immunantwort nach länger andauernder Immunsuppression als rebound-Phänomen im Rahmen einer schnellen Erholung des Immunsystems bei zytostatisch und strahlentherapeutisch erfolgreich behandelten Patienten mit einem malignen Hodenteratom. Damit lassen sich möglicherweise die hohen Scorewerte erklären, die bei einigen ALL-Patienten nach Beendigung der Induktionsphase auftraten. Die 3 intermittierend anergen Scorewerte bei den Patienten A. Ch., H. Ke. und F. Fl., jeweils ca. 100 Tage nach Therapiebeginn und nach zuvor schon normergen Scorewerten sind in diesem Zusammenhang möglicherweise noch auf Schwankungen eines noch nicht wieder stabilisierten Funk-

tionszustandes des zellulären Immunsystems zurückzuführen.

Ein Scorewert-supprimierender Effekt durch strahlentherapeutische Behandlungsverfahren (41) konnte nicht gefunden werden. Sowohl während als auch nach den prophylaktischen Schädelhirnbestrahlungen bei den Patienten mit ALL, als auch während und nach den Tumorbestrahlungen bei den Patienten mit Weichteilsarkomen lagen die gemessenen Scorewerte nicht niedriger als zuvor oder später gemessene Vergleichsscorewerte.

Über eine prognostische Relevanz des Scores bei malignen Neubildungen gibt es bisher keine Literaturangaben. Im vorliegenden Krankengut hatten Patienten mit zu Therapiebeginn an- oder hypoergen Scorewerten bessere und Patienten mit initial vom an- oder hypoergen Bereich in den normergen Bereich ansteigenden Scorewerten eine signifikant bessere Prognose hinsichtlich des Therapieerfolges als Patienten mit zu Therapiebeginn normergen Scorewerten oder mit anderen Scorewertverläufen. Hinsichtlich der Therapieansprechbarkeit unterschieden sich die genannten Gruppen nicht.

H. Goetz beschreibt in O. Vorlaender (85) Wechselwirkungen zwischen Tumoren und dem Immunsystem: "Obwohl alle Zellen menschlicher Tumore durch spezifische Antigene ausgezeichnet sind, treten einige von ihnen als nur relativ schwache Immunogene in Erscheinung und einige Antigene werden vom Immunsystem toleriert. Bei vorhande-

ner Immunogenität kommt es während der Tumorentstehung zu zwei typischen Phänomenen in der Auseinandersetzung zwischen Tumor und Immunsystem. In der Initialphase kommt es zu einer low-dose-tolerance, wenn die Antigenmengen noch zu gering sind, um das Immunsystem zu einer Reaktion zu zwingen. Im Verlauf des Tumorwachstums wird die Phase der optimalen Sensibilisierung schnell durchlaufen und es beginnt die Phase des Antigenexzesses, in der das Immunsystem nicht mehr adäquat reagieren kann. Es kommt zu einer Immunparalyse und zu einer high-dose-tolerance." So können schwach immunogene Tumoren durch mangelnde Antigenität und starkimmunogene Tumoren durch den Mechanismus der high-dose-tolerance einem Zugriff des Immunsystems entkommen und vom Stadium der Mikro-Manifestation in ein Stadium der Makromanifestation gelangen.

Bei Ansprechen einer zytostatischen Therapie wird die Tumorzellmasse verkleinert oder annähernd vollständig vernichtet. Führt ein maligner Tumor bei vorhandener Antigenität durch zu große Antigenmasse zu einer Schwächung des Immunsystems durch Immunparalyse, so muß es nach weitgehender Vernichtung der Tumorzellmasse zu einer Erholung des Immunsystems kommen. Dies ist eine Möglichkeit, Scorewerterniedrigungen und Scorewerterholung bei malignen Tumoren unter zytostatischer Therapie zu erklären.

Der Score bekommt dann eine diagnostische Bedeutung: Er teilt maligne Tumor je nach an-, hypo- oder normerger Ausprägung in stark immunogene und in schwach

immunogene maligne Tumore ein.

Der diagnostische Stellenwert erweitert sich, indem der Score bei stark immunogenen malignen Neubildungen nach An- oder Hypoergie zu Therapiebeginn bei einem Ansteigen in den normergen Bereich einen Hinweis auf eine therapeutisch bewirkte Verringerung der Tumorzellmasse geben kann. So kamen alle ALL-Patienten mit zu Therapiebeginn an- oder hypoergen Scorewerten und Scorewertanstiegen während der Induktionsphase in den normergen Bereich während der Induktionsphase in eine knochenmarksbiopsische Vollremission. Ähnliches gilt für O. Th. mit einem Morbus Hodgkin im Stadium IV, für P. Sa. mit einem Neuroblastom im Stadium III, für H. Ge. mit ^{einem} Fibrosarkom und für S. Ta. (bei allerdings zu Therapiebeginn im untersten normergen Bereich liegendem Scorewert) mit einem metastasierenden Rhabdomyosarkom.

Da alle nichtoperativen Behandlungsverfahren einen malignen Tumor nur bis auf eine Zellmasse von 10^4 - 10^6 Zellen verkleinern können (35,75), muß die Vernichtung der verbleibenden Tumorzellen, soll eine dauerhafte Heilung erreicht werden, das körpereigene Immunsystem übernehmen. Dies kann es nur, wenn es gegen den Tumor sensibilisiert wurde, was wiederum nur bei ausreichender Immunogenität des Tumors erfolgen kann. Die nach erfolgreicher konservativer Therapie verbleibenden 10^4 - 10^6 Zellen können bei starker Immunogenität des Tumors durch das Immunsystem besser vernichtet werden als bei schwacher Immunogenität. Daraus erklärt sich die pro-

agnostische Relevanz des Scores. Zu Therapiebeginn an- oder hypoerge Patienten haben eine größere Chance, daß nach einer erfolgreich durchgeführten konservativen Therapie die verbleibenden Tumorzellen durch das Immunsystem vernichtet werden als zu Therapiebeginn normerge Patienten. Die beste Chance haben diejenigen Patienten, bei denen ein Ansteigen der Scorewerte in den normergen Bereich nach Therapiebeginn durch Reduktion des Tumorumfanges eine Restitution des Immunsystems anzeigt, da nur ein funktionstüchtiges Immunsystem die Vernichtung der verbleibenden Tumorzellen übernehmen kann. Dies erklärt die hohe Therapieerfolgsrate (Abb. 21) bei den oben bereits aufgeführten Patienten mit einer ALL, sowie bei O. Th., P. Sa., H. Ge. und S. Ta..

Eine Korrelation des Scores mit dem Infektionsrisiko ist in der vorliegenden Auswertung zwar signifikant (Tab. 9), ist aber in dieser Deutlichkeit als kausale Beziehung nicht vorhanden, auch wenn der Hautreaktion vom verzögerten Typ und dem Score als in-vivo-Parameter zellulärer Immunität heute zur Diagnostik erhöhter Infektionsgefährdung eine gewisse Bedeutung beigemessen wird (19,23,30,37,70,86). Da die meisten an- oder hypoergen Scorewerte in Zeiten ausgeprägter Leukopenien fielen und die Scorewerterniedrigungen durch die malignen Neubildungen bedingt waren (Tab. 6,7), während die Leukozytopenien zytostatisch bedingt waren (Tab. 10) und da eine Synopse von Scorewerten, Infektionser-

eignissen und Leukozytenzahlen zeigt, daß zwischen Leukozytenzahlen und Infektionsrisiko noch ein engerer Zusammenhang besteht als zwischen den Scorewerten und dem Infektionsrisiko, muß die als signifikant berechnete Beziehung zwischen Scorewerten und dem Infektionsrisiko zu einem erheblichen Teil als zufällig zustande gekommen bewertet werden. Das plötzliche Auftreten schwerer, durch die zytostatische Therapie hervorgerufener Leukopenien während der Induktionsphasen der ALL-Patienten erklärt das sprunghafte Ansteigen schwerer septischer Infektionen nach Beginn der zytostatischen Therapie bei diesen Patienten. Schwere Leukopenien erklären auch die septischen Infektionen bei den Patientinnen S. Ba. mit einem Fibrosarkom und F. So. mit einem Ewing-Sarkom zu Zeiten normerger Scorewerte. Auf der anderen Seite wurden nach an- oder hypoergen Scorewerten zu Zeiten relativ normaler Leukozytenzahlen, z. B. bei N. Ch., schwere Infektionen oft vermißt. Schließlich zeigt eine Analyse des Erregerspektrums (S. 56), daß es nach an- oder hypoergen Scorewerten nicht vermehrt zu Infektionen mit bevorzugt zellulär abgewehrten Keimen kam. Somit hatte der Score trotz seiner Qualität als in-vivo-Parameter zellulärer Immunität für die Einschätzung des Infektionsrisikos nur eine bedingte diagnostische Aussagekraft.

Eine im Vergleich verschiedener maligner Neubildungen im Kindesalter erhöhte Infektionsgefährdung bei der ALL (15,30,32,36,51,66), insbesondere während und nach

der Induktionstherapie (51) wurde auch in der Literatur angegeben. Hoecker et al (36) fanden beim Vergleich verschiedener maligner Neubildungen im Kindesalter die höchste Infektionsmortalität bei Kindern mit einer ALL und eine zunehmende Infektionsmortalität bei abnehmenden Leukozytenzahlen. Feldman et al (27) untersuchten die Inzidenz von Herpes zoster bei Kindern mit malignen Neubildungen. Die höchste Inzidenz fanden sie bei Morbus Hodgkin, die niedrigste bei der AML. Johnson et al (42) fanden eine erhöhte Inzidenz von Pneumozystis-carinii-Infektionen bei onkologisch erkrankten Kindern. Insgesamt bestätigen sich die in der vorliegenden Arbeit gefundenen Ergebnisse und zeigt sich die Wichtigkeit einer gezielten Diagnostik.

Eine nach Radiotherapie gefundene erhöhte infektionsbedingte Mortalität (14) konnte nicht gefunden werden. Ein immunsupprimierender Einfluß von Narkose und Operation (13,23,43) oder eine Korrelation zwischen dem Score und dem postoperativen Infektionsrisiko (23,43,60) konnte ebenfalls nicht gefunden werden.

Der fehlende Einfluß von Zytostatika auf den Score bestätigt sich in Untersuchungen über den Einfluß von hochdosiertem Methotrexat mit Leukovorin (8,31,72), von Adriamycin (72) und 6-Mercaptopurin (39) auf die Hautreaktion vom verzögerten Typ. Widerlegt wird er durch einen geringen Einfluß auf die DCH durch Methotrexat ohne Leukovorin (39) und durch einen erheblichen Ein-

fluß durch Cyclophosphamid (39). Daß jedoch auch andere Immunfunktionen durch Zytostatika nicht beeinflußt werden, zeigte sich bei Untersuchungen des Einflusses von Methotrexat mit Leukovorin auf die komplementunabhängige Immunantwort (8), auf die Antikörperbildung (62) und auf die MLC-Funktion (67). Ergebnisse von Vogt et al (84) über eine Suppression der Scorewerte durch Chlorambucil und Azathioprin bei Patienten mit chronischer Polyarthrits sind in Frage zu stellen, da sowohl ein Bezug zu den Krankheitsstadien der behandelten Patienten als auch Vergleichsscorewerte vor Beginn der zytostatischen Therapie fehlen bei einer Erkrankung, die in fortgeschrittenen Stadien ohnehin mit erniedrigten Scorewerten einhergeht (70).

Einen supprimierenden Einfluß von Zytostatika auf die Leukozytenzahlen und auf die absoluten Lymphozytenzahlen fand auch Eife (25) bei Kindern mit einer ALL. Andere Autoren fanden unter zytostatischer Therapie Umverteilungen von T- und B-Lymphozyten zwischen dem Knochenmark und dem peripheren Blut (8,9,28,79). Obwohl bei Morbus Hodgkin immer wieder über primär erniedrigte absolute Lymphozytenzahlen berichtet wurde (30,54,77), ist ein Einfluß von anderen malignen Neubildungen auf die Leukozytenzahlen oder die absoluten Lymphozytenzahlen in Übereinstimmung mit den hier vorliegenden Ergebnissen nicht bekannt.

Die im peripheren Blut kreisenden Lymphozyten be-

stehen zu einem Grö^ßteil aus T-Lymphozyten (65). Da diese meist langlebige Lymphozyten mit Lebenszeiten von 300-1000 Tagen sind (65) und Granulozyten im peripheren Blut nur eine Aufenthaltszeit von 1-2 Tagen haben (7,35,76), mag dies erklären, warum die Granulozyten unter zytostatisch bedingter Leukozytendepression stärkeren Schwankungen als die Lymphozyten unterliegen.

Eife fand bei Kindern mit einer ALL unter zytostatischer Therapie neben einer zunehmenden Lymphozytensuppression auch eine zunehmende Suppression der PHA-induzierten Blastenproliferation. Bereits zu Therapiebeginn fand er eine erheblich gestörte Lymphotoxinbildung.

Die vorliegenden Ergebnisse lassen sich insgesamt vielleicht so interpretieren: Die immunsupprimierende Wirkung maligner Neubildungen richtet sich eher gegen einen Funktionsanteil des Immunsystems, der Effektorfunktionen wie die Bildung von Mediatoren, die Hautreaktion vom verzögerten Typ oder die suffiziente Abwehr von malignen Tumorzellen beinhaltet. Die immunsupprimierende Wirkung von Zytostatika richtet sich eher gegen einen Proliferationsanteil des Immunsystems, der die Aufrechterhaltung einer konstanten Zahl seiner Zellbestandteile, sowie Proliferationsfunktionen wie die PHA-induzierte Blastenproliferation beinhaltet. Damit ließen sich die Diskrepanzen erklären, daß es unter zytostatischer Therapie trotz abnehmender Leukozyten-

zahlen zu einer Erholung der Hautreaktion vom verzögerten Typ kommt, daß maligne Tumoren eine Erniedrigung der DCH verursachen, ohne daß davon die Leukozytenzahlen oder die absoluten Lymphozytenzahlen betroffen werden und daß der Score und die Leukozytenzahlen, bzw. der Score und die absoluten Lymphozytenzahlen in keinem korrelativen Zusammenhang zueinander stehen. Da die DCH die tumorbedingte Immunparalyse wiederzuspiegeln scheint, kann ihr eine besondere Bedeutung für das Monitoring der Wachstumskinetik maligner Tumore zugeschrieben werden. Weitere Untersuchungen sollten darauf ausgerichtet werden, zu zeigen, wie die Kinetik des Wachstums maligner Tumore mit der Funktionskapazität des Immunsystems und umgekehrt zusammenhängt. Der Score kann hierfür ein geeigneter Parameter sein.

Die einzige Patientin mit einer ALL, die während der Beobachtungszeit ein Rezidiv bekam, L. Ke., zeigte schon 100 Tage vor Diagnose des ZNS-Rezidives wieder einen Scorewertabfall, im Gegensatz zu allen anderen ALL-Patienten zur selben Zeit. Ebell et al (25) und Kalinski (45) betonten die Möglichkeit einer Rezidivfrüherkennung mit Hilfe des Scores.

Die Hautreaktion wird auch durch chronische, nicht neoplastische Erkrankungen supprimiert (21,70,84), sowie durch chirurgische Eingriffe (13,23,60). Weitere Fragestellungen wie die von Zweitkarzinomen nach erfolgreicher Chemotherapie, von Einflüssen radiologischer

Behandlungsverfahren auf das Immunsystem, nach Malignombegünstigung durch immunsuppressive Therapie nach Organtransplantationen oder Fragen der Immuntherapie werden in der Literatur besprochen (6,11,16,29,78,83).

Von Mandel et al (60) wird eine proportionale Korrelation der Stärke der Hautreaktion vom verzögerten Typ auf natürliche Antigene oder auf Dinitrochlorobenzol zur Überlebenszeit bei onkologischen Erkrankungen angegeben. Diese Ergebnisse sollten überprüft werden. Jose et al (44) fanden bei Kindern mit ALL eine kürzere Remissionsdauer bei Vorliegen abnormer T-Zellzahlen und bei fehlender PHA-Ansprechbarkeit der Lymphozyten bei Diagnosestellung. Es fällt schwer, solche Ergebnisse im hier gesteckten Rahmen einzuordnen.

Es ist bekannt, daß bei der Hautreaktion vom verzögerten Typ unspezifisch reagierende Lymphozyten eine ähnlich zentrale Rolle spielen, wie bei der immunologischen Bekämpfung maligne entarteter Zellen ^{52,} (85). Vielleicht läßt sich dadurch die Aussagekraft des Scores für die Tumorummunogenität und die Wachstumskinetik maligner Tumore noch weiter untermauern. Seine prognostische Aussagekraft und seine Unabhängigkeit von der immunsuppressiven Wirkung zytostatischer Therapie verleihen ihm dabei schon jetzt eine gewisse Bedeutung.

Zusammenfassung

Bei 31 Kindern mit zytostatisch therapierten malignen Neubildungen im Alter zwischen 1 3/4 und 17 Jahren wurde die Hautreaktion vom verzögerten Typ (DCH) zwischen dem 40. Tag vor und dem 641. Tag nach Beginn der zytostatischen Therapie zwischen 2 und 12 mal gemessen. Verwendung fand der standardisierte Vielfachantigenstempel Multitest der Firma Merieux. Als Parameter der DCH diente der Score als die Summe der Durchmesser aller positiven Reaktionen.

Bei Beginn der zytostatischen Therapie fand sich im Durchschnitt eine deutliche Scorewerterniedrigung im Vergleich zu den Werten gesunder Vergleichskollektive. Während der ersten 3 Therapiemonate stiegen die Scorewerte signifikant an. Patienten mit zu Therapiebeginn an- oder hypoergen Scorewerten, und unter ihnen diejenigen, die nach Therapiebeginn in den normergen Bereich ansteigende Scorewerte zeigten, hatten eine bessere Prognose als alle anderen Patienten. Dies wird aus immunologischer Sicht zu erklären versucht. Es fand sich eine bedingte diagnostische Aussagekraft des Scores für die Höhe des aktuellen Infektionsrisikos. Der Score zeigte keine Korrelation zur Höhe der Leukozytenzahlen, sowie zur Höhe der absoluten Lymphozytenzahlen. Durch Zytostatika wurde er nicht beeinflusst.

Der Score scheint ein Parameter zu sein, dessen Ausprägung eng mit den immunologischen Vorgängen bei

der körpereigenen Abwehr maligner Tumore verknüpft ist.
Er eignet sich daher gut zur Beobachtung der Wachstums-
kinetik maligner Tumore.

Ausblick

Die immunologischen Vorgänge bei der körpereigenen Bekämpfung maligner Tumore stehen im Mittelpunkt gegenwärtiger Forschungsbemühungen. Großes Interesse richtet sich auf den therapeutischen Einsatz biologisch wirksamer immunmodulatorischer Substanzen. Durchgreifende klinische Erfolge blieben bisher jedoch aus. Dies mag auch daran liegen, daß man bisher nicht weiß, welcher individuelle Tumor für Angriffe des körpereigenen Immunsystems sensibel ist. Die komplizierte Vernetzung vieler Einzelaktivitäten der körpereigenen Immunabwehr erweckt darüberhinaus Zweifel an der Möglichkeit eines klinisch wirksamen Einsatzes solitärer Substanzen.

Ein Studium des Kräftegleichgewichtes zwischen Tumor und Immunsystem soll helfen, Einzelerkenntnisse im Licht des globalen Funktionszustandes der tumorrelevanten Immunmechanismen zu sehen. Die Messung der Hautreaktion vom verzögerten Typ kann hierfür eine einfache und billige Hilfe sein.

Anhang

Liste wichtiger Patientendaten

Name	Geb.-Dat.	Ges.	Diagnose
A. Sa.	19.12.78	w	c-ALL
A. Ch.	9. 7.76	m	c-ALL
A. Si.	6. 6.80	m	Neuroblastom, Stad. IV
B. Al.	18. 9.80	m	c-ALL
F. Jo.	4. 9.73	m	c-ALL, high risk
F. So.	3. 3.75	w	Ewing-Sarkom, dist. li Femur
F. Fl.	8. 1.77	m	NHL, B-Zell-Typ, Stad. III
H. Si.	9. 8.71	w	undiff. abdom. Weichteiltumor
H. Ur.	13.10.80	m	c-ALL
H. Ha.	3.11.68	m	Ewing-Sarkom dist. li. Fibula
H. Ge.	20.10.71	m	Fibrosarkom re. Oberkiefer
H. Ke.	25. 4.81	w	c-ALL, high risk
L. Mi.	25.11.82	w	c-ALL
L. Ke.	11. 6.80	w	c-ALL, high risk
M. Sa.	5. 8.80	w	c-ALL
N. Ch.	19. 2.81	m	NHL, Nicht-B-Zell-Typ, Stad. III
O. Th.	26. 3.70	m	Morbus Hodgkin, Stad. IV
P. Sa.	9. 6.81	w	Neuroblastom, Stad. III
R. So.	9.10.70	w	AML (Promyelozytenleukämie)
R. Fl.	13. 1.78	m	c-ALL
S. Ta.	28. 7.81	m	Rhabdomyosark. d. Blase, metastas.
S. Ba.	16. 1.75	w	Fibrosarkom Mediastinum, metastas.
S. Be.	9.10.76	m	Morbus Hodgkin, Stad. III A
Sch. Ta.	12. 9.79	w	c-ALL
S. Th.	6. 1.80	m	c-ALL
S. Ax.	21. 4.71	m	Morbus Hodgkin, Stad. II B
S. Pe.	29. 1.70	m	Osteosarkom dist. re. Femur
S. Ra.	24. 6.69	m	AML
W. Jo.	22. 3.77	w	NHL, B-Zell-Typ, Stad. IV
Z. Pe.	14. 4.69	w	Osteosarkom prox. li. Tibia
Z. Sa.	5. 1.82	w	AML (nach Präleukämie)

Abkürzungen, generic-names und Handelsnahmen der in
der vorliegenden Arbeit vertretenen Zytostatika

Offizielle Abkürzungen	andere Abkürzungen	generic-names	Handelsnamen
ADM	A, ADR	Doxorubicin (Adriamycin)	Adriblastin
ACT-D	D	Dactinomycin (Actinomycin -D)	Lyovac-Cosmogen
BLEO	B	Bleomycin	Bleomycin Mack
DB	DNR	Daunorubicin (Daunomycin)	Daunoblastin
HDMTX MTX		Methotrexat (Amethopte- rin HD = high dose	z. B. Methotre- xat Lederle
6-MP		Mercaptopurin	Puri-Nethol
DTIC	D	Dacarbacin	z. B. DTIC-Dome
ARA-C ~		Cytarabin (Arabinosid- Cytosin)	Alexan, Udicil
TG, 6-TG		Thioguanin (6-Thiogua- nin)	Thioguanin- Wellcome
CP	CYCL, C	Cyclophospha- mid	Endoxan, Onkovin
VCR, O	VC	Vincristinsul- fat (Onkovin)	Vincristin Lilly
VBL	Velbe	Vinblastin	Velbe
L-ASP	ASP	(L-) Aspara- ginase	Crasnitin
Cis-PT, DDP	P	Cisplatin	z. B. Platinex
VM 26	Vm	Teniposid	VM 26-Bristol
P	PC	Procarbacin	Natulan
VP 16-213	VP-16	Etoposid	Vepesid
PRED		Prednisolon	
		Citrovorum- Faktor	Leukovorin

Literaturverzeichnis

- 1) Advani S. H., Dinshaw K. A., Nair C. N., Gopal R., Talwaker G. V., Iyer Y. S., Bhatia H. M., Desai P. B.: Immune dysfunction in Non-Hodgkin-Lymphoma. Cancer 45, S. 2843-2848 (1980), siehe S. 73, 74.
- 2) Ahmed A. R., Blose D. A.: Delayed-type hypersensitivity skin testing. Arch Dermatol 119 (1983), siehe S. 73, 74.
- 3) Aisenberg A. C.: Studies on delayed hypersensitivity in Hodgkins disease. J. clin. Invest. 41 (1962) 1964-1970, siehe S. 73, 74, 75.
- 4) Bates S. E., Suen Y., Tranum B. L.: Immunological skin testing and interpretation. Cancer 43 (1979) 2306-2314, siehe S. 3.
- 5) Belohradsky B. H., Däumling S.: Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf primäre Immundefekte. Bayr. Intern. 5 (1984), siehe S. 79.
- 6) Birkeland S. V.: Immune monitoring of tumor development after renal transplantation. Cancer 55 (1985) 988-994, siehe S. 85.
- 7) Bock H. E., Kaufmann W., Löhr G. W.: Pathophysiologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York (1985), siehe S. 83.

- 8) Bogoyo D., Mihich E.: Reversal of the in vitro Methotrexat suppression of cell mediated immune response by folinic acid and Thymidine plus Hypoxanthine. Cancer Research 40 (1980) 650-654, siehe S. 81,82.
- 9) Borella L., Green A. A.: Sequestration of PHA-responsive cells (T-lymphocytes) in the bone marrow of leukemic children undergoing long term immunosuppressive therapy. J. Immunol. 109 (1972) 927-932, siehe S. 82.
- 10) Borella L., Sen L.: T- and B-lymphocytes and lymphoblasts in untreated acute leukemia. Cancer 34 (1974) 646-654.
- 11) Bosworth I. J., Ghossein N. A., Brooks T. J.: Delayed hypersensitivity in patients treated by curative radiotherapy. Cancer 36 (1975), 353-358, siehe S. 73,85.
- 12) Bundesgesundheitsamt: AIDS, das erworbene Immundefektsyndrom. Merkblatt 43 Okt. 1985, siehe S. 79.
- 13) Bröcker E. B., Macher E.: Der Einfluß von Narkose und Operation auf das Immunsystem. Klin. Wschr. 59 (1981) 1927-1301, siehe S. 81,84.
- 14) Campbell A. C., Hersey P., Lennon Mc J. G. M., Kay H. E. M., Pike M. C., Medical Research Council's Party on Leukemia in Childhood: Immunosuppressive consequences of radiotherapy and chemotherapy in pa-

tients with acute lymphoblastic leukemia. Brit. Med. J. 2 (1973) 385-388, siehe S. 81.

- 15) Cangir A., Sullivan M. P.: The occurrence of cytomegalovirus infections in childhood leukemia. JAMA 195 (1966) 104-110, siehe S. 80.
- 16) Coleman C. N., Williams C. J., Flint A., Glatstein E. J., Rosenberg S. A., Kaplan H. S.: Hematologic neoplasia in patients treated for Hodgkins disease. New Engl. J. Med. 297 (1977) 1249-1252, siehe S. 85.
- 17) Corriel R. N., Kniker W. T., Bryde J. L., Lesourd B. M.: Cellmediated immunity in schoolchildren assessed by Multitest skin testing. Am. J. Dis. Childr. 139 (1985) 141-146, siehe S. 4,14,15.
- 18) Delbrück H., Lang J. M., Giron C., Oberling F.: Recall antigen reactivity in patients with malignant Hodgkins and non-Hodgkins lymphoma before and after successfull treatment. Tumordiagnostik & Therapie 4 (1983) 202-206, siehe S. 4,73-75.
- 19) Delbrück H., Scharding W., Schwarze G.: Hauttestung mit Recallantigenen als Indikator für Chemotherapieansprechbarkeit und Infektionsprophylaxe bei Tumorpatienten. Aktuelle Onkologie 7 (1983) 160-164, siehe S. 73,79.
- 20) Delbrück H., Scharding B., Meyer W., Schwarze G., Scheuerlen P. G.: Verlaufsbeobachtungen mit kutanen

Recallantigentestungen bei Tumorpatienten. Verh.
Deutsch. Ges. Inn. Med. 88 (1982) 963-966, siehe S.
73-75.

- 21) Delbrück H., Schwarze G., Scharding B., Meyer K. G.
Stenger O., Achatz B., Tkocz H., Jäger H., Scheuerlen
P. G.: Cutaneous testing with recall antigens in
tumor patients and healthy subjects. Experiences
with a new multitest system. Tumordiagnostik 3 (1982)
18-24, siehe S. 4,73,74,84.
- 22) De Vita V., Hellmann J. S., Rosenberg S. A.: Cancer
principles & practice of onkology. J. B. Lippincott
Company, Philadelphia Toronto. 2. Auflage 1985, sie-
he S. 1.
- 23) Düring M., Heberer M., Harder F.: Technik und Bedeu-
tung des Intracutantestes mit Recall-Antigenen in
der Allgemeinchirurgie. Chirurg 53 (1982) 427-430,
siehe S. 1,73,79,81,84.
- 24) Ebell W., Schmidt C., Wahn V., Göbel U.: Die Haut-
reaktion vom verzögerten Typ bei Kindern mit malign-
en Erkrankungen. Klin. Pädiat. 197 (1985) 447-452,
siehe z. B. S. 5,6,73-75.
- 25) Eife R.: Krankheits- und therapiebedingte Immunstö-
rungen bei der akuten lymphatischen Leukämie des
Kindesalters. Klin. Pädiat. 190 (1978) 28-43, siehe
S. 2,5,6,86,87.

- 26) Eilber F. R., Nizze J. A., Morton D. L.: Sequential evaluation of general immune competence in cancer patients: Correlation with clinical course. Cancer 25 (1975) 660-665, siehe S. 73.
- 27) Feldman S., Hughes W. T., Kim H. Y.: Herpes Zoster in children with cancer. Am J. Dis. Child. 126 (1973) 178-184, siehe S. 81.
- 28) Green A. A., Borella L.: Immunologic rebound after cessation of long term chemotherapy in akute leukemia. In vitro response to phytohemagglutinin and antigens by peripheral blood and bone marrow lymphocytes. Blood 42 (1973) 99-110, siehe S. 82.
- 29) Grob P. J. et al: Klinisch immunologische Tests - Standortbestimmung 1983. Schweiz. med Wschr. 114 (1984), siehe S. 78,83.
- 30) Haas R. J., Belohradsky B., Dickerhoff R., Eichinger K., Eife R., Holtmann H., Goetz O., Graubner U., Peller P.: Aktive Varizellenimpfung bei Kindern mit akuter Leukämie oder anderen neoplastischen Erkrankungen. Klin. Pädiat. 197 (1985) 477-480, siehe S. 73, 79,80,82.
- 31) Hart P. D`A., Rees R. J. W., Niven J. S. F.: The effect of high dosage of Methotrexat associates with Folinic acid on the suppression of tuberculin sensitivity in Guinea pigs. Clin exp. Immunol. 3 (1968) 91-98, siehe S. 81.

- 32) Haselow R. E., Nesbit M., Dehner L. P., Kahn F. M., Metlugh R., Levitt S. H.: Second neoplasms following megavoltage radiation in a pediatric population. Cancer 42 (1978) 1185-1191, siehe S. 80.
- 33) Havemann K., Schmidt M.: Lymphozytenkulturen bei Hodgkinscher Erkrankung: Hinweise für zwei Lymphozytenpopulationen mit unterschiedlicher Reaktion auf Phytohäagglutinin (PHA). Klin. Wschr. 46 (1968) 31-33, siehe S. 79.
- 34) Hecker W. Ch., Hollmann G., Ott G.: Heutige Prinzipien in der Behandlung maligner Tumoren des Kindesalters und deren Ergebnisse. Der Chirurg 40 (1969) 8-13.
- 35) Herold G.: Innere Medizin. aku-Fotodruck Köln, 1984, siehe S. 78,83.
- 36) Hoecker J. L., Pickering L. K., Groschel D., Kohl S., van Eys J.: Current concept of bacteriaemia in children with malignancies. Cancer 44 (1979) 1939-1944, siehe S. 73,80,81.
- 37) Höger P., Seger R., Joller P., Hitzig W. H.: Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf angeborene Störungen der Infektabwehr. Pädiatr. Fortbildk. Praxis 59 (1985) 1-26, siehe S. 79.
- 38) Hortobagyi G. N., Smith T. L., Swenerton K. D., Legha S. S., Buzdar A. U., Blumenschein G. R., Gutterman J.

- U.: Prognostic value of prechemotherapeutic skin tests in patients with metastatic breast carcinoma. Cancer (1981) 1369-1376, siehe S. 73.
- 39) Hurd E. R.: ARA symposium report. Immunosuppressive and antiinflammatory properties of Cyclophosphamide, Azathioprine and Methotrexate. Arthritis and Rheumatism 16 (1973) 84-88, siehe S. 81,82.
- 40) Institut Merieux: Grundlagen der Immunabwehr, Biologie als Medizin. Siehe S. 1.
- 41) Institut Merieux. Standardisierter Hauttest zur Bestimmung der zellvermittelten Immunität. 1985, siehe S. 2,4,73,76.
- 42) Johnson H. D., Johnson W. W.: Pneumocystis Carinii pneumonia in children with cancer. JAMA 214 (1970) 1067-1073, siehe S. 81.
- 43) Johnson W. C., Ulrich F., Meguid M. M., Lepak N., Bowe P., Harris P., Alberts L. H., Nabseth D. C.: Role of delayed hypersensitivity in predicting postoperative morbidity and mortality. Am. J. Surg. 137 (1979) 536-542, siehe S. 73,81.
- 44) Jose D. G., Ekert H., Colebatch J., Waters K. Wilson F., O'Keefe D.: Immune function at diagnosis in relation to responses to therapy in acute lymphocytic leukemia of childhood. Blood 47 (1976) 1011-1021, siehe S. 85.

- 45) Kalinski von S.: Multitest Merieux in der onkologischen Nachsorge. Der prakt. Arzt, 30 (1985), siehe S. 73,84.
- 46) Kniker W. T., Lesourd B. M., McBryde J. L., Corriel R. N.: Cellmediated immunity assessed by Multitest CMI skin testing in infants and preschool children. Am J. Dis. Childr., 139 (1985) 840-845, siehe S. 4, 14,15.
- 47) Kniker W. T., Anderson C. T., McBryde J. L., Roumantzeff M., Lesourd B.: Multitest CMI for standardized measurement of delayed cutaneous hypersensitivity and cellmediated immunity. Normal values and proposed scoring system for healthy adults in the USA. Ann. Allergy, 52 (1984) 75-82, siehe S. 4,16.
- 48) Kniker W. T., Anderson C. T., Roumantzeff M.: The Multitest system: A standardized approach to evaluation of delayed hypersensitivity and cell-mediated immunity. Ann. Allergy, 43 (1979) 73-79, siehe S.4.
- 49) Knopf B., Wätzig V., Knöll B.: Untersuchungen zum Immunstatus der Melanomkranken. PHA-Stimulierbarkeit der zirkulierenden Lymphozyten und Zahl der T- und B-Lymphozyten. Arch. Geschwulstforsch. 48 (1978) 559-564, siehe S. 2.
- 50) Kopersztych S., Rezkallah M. T., Miki S. S., Naspitz C. K., Mendes N. F.: Cellmediated immunity in pati-

ents with carcinoma. Cancer 35 (1975) 660-665,
siehe S. 2,73,75.

- 51) Kropp H., Debus-Kauschat J., Ball F.: Interstitielle Pneumonie bei Kindern mit einer malignen Systemerkrankung unter zytostatischer Therapie. Klin. Pädiat. 190 (1978) 94-103, siehe S. 80,81.
- 52) Krüger G. R. F.: Klinische Immunpathologie, Kohlhammerverlag, Stuttgart Berlin Köln Main, 1985, siehe S.85.
- 53) Lampert F.: Krebs im Kindesalter. Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore 1980.
- 54) Lampert F., Hitschfeld G.: Lymphozytopenie bei Kindern mit Lymphogranulomatose. Arch. Kinderheilk. 178 (1968) 224-229, siehe S. 82.
- 55) Lang J. M., Giron C., de Leon J., Oberling F.: Delayed cutaneous hypersensitivity testing in untreated Hodgkins disease using a standardized new device. Biomed. 33 (1980) 62-64, siehe S. 73,74.
- 56) Leikin S., Miller D., Sather H., Albo V., Esber E., Johnson A., Rogentine N., Hammond D.: Immunologic evaluation in the prognosis of acute lymphoblastic leukemia. A report from Childrens Cancer Study Group. Blood, 58 (1981) 501-508, siehe S. 2,73,74.
- 57) Lesourd B.: Delayed cutaneous hypersensitivity in

normal population from different countries: In vivo and in vitro reproducibility. Vortrag (), siehe S. 5,16.

- 58) Lesourd B.: Delayed cutaneous hypersensitivity in normal children. Vortrag 1983, siehe S. 14. .
- 59) Lesourd B., Winters W. D.: Specific immune response to skin test antigens following repeated multiple antigen skin tests in normal individuals. Clin. exp. Immunol., 50 (1982) 635-643, siehe S. 4,5.
- 60) Mc Lean L.: Host resistance in surgical patients. J. Trauma 19 (1979) 297-304, siehe S. 3,81,84,85.
- 61) Mandel M. A., Kiehn C. L.: The prognostic significance of delayed cutaneous reactivity in head and neck cancer patients. Plast. Reconstr. Surg. 53 (1974) 72-76, siehe S. 73.
- 62) Morgado F., Folch H., Mena M.: Immunosuppressive effects of tandem administration of Methotrexat and Folinic acid. Folia Biolog. 17 (1971) 751-755, siehe S. 82.
- 63) Morris D. L., Hersh E. M., Hsi B. P., Gutterman J. U., Marshall M. M., Mavligit G. M.: Recall antigen delayed type hypersensitivity skin testing in melanoma and acute leukemia patients and their associates. Cancer 39 (1979) 219-226, siehe S. 5,73,74.

- 64) Poirot P., Defayolle M., Biron G., Roumantzeff M., Institut Merieux: Measurement of delayed cutaneous hypersensitivity by the Multitest system. Schweiz.-Deutsch. Rheumatologenkongr. 1982, siehe S. 4.
- 65) Queißer W.: Das Knochenmark. Morphologie, Funktion und Diagnostik. Thieme Verlag, Stuttgart 1978, siehe S. 83.
- 66) Rapson N. T., Cornbleet M. A., Chessels J. M., Bennett A. J., Hardisty R. M.: Immunosuppression and serious infections in children with acute lymphoblastic leukemia. A comparison of three chemotherapy regimes. Brit. J. Haematol. 45 (1980) 41-52, siehe S. 80.
- 67) Rella W., Leber H., Kotz R.: Untersuchungen zur zellulären Immunität während und nach hochdosierter Methotrexattherapie bei Osteosarkompatienten. Wiener klin. Wschr. 89 (1977) 751-755, siehe S. 82.
- 68) Reuben J. M., Hersh E. M.: Delayed hypersensitivity responses of cancer patients to recall antigens using an new Multitest applicator. Ann. Allerg., 53 (1984) 390-394, siehe S. 3,4,73.
- 69) Riem H., Gadner H., Welte K.: Die West-Berliner Studie zur Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie des Kindes - Erfahrungsbericht nach 6 Jahren. Klin. Pädiat. 189 (1977) 89-102.

- 70) Rister M., Roth B., Skopnik H., Liertz H. P.: Testung der zellvermittelten Immunität bei chronisch kranken Kindern. Monatsschr. Kinderheilk. 133,8 (1985) 604, siehe S. 79,84.
- 71) Rosenberg S. A., Lotzs M. T., Muul L. M., Leiman S., Chang A. E., Ettinghausen S. E., Matory Y. L., Skibber J. M., Vetto J. T., Seipp C. A., Simpson C., Reichert C. M.: Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-II to patients with metastatic cancer. New. Engl. J. Med. 313 (1985) 1485-1492, siehe S. 1.
- 72) Roth J. A., Eilber F. R., Morton D. L.: Effect of Adriamycin and high dose Methotrexate chemotherapy on in vivo and in vitro cell mediated immunity in cancer patients. Cancer 41 (1978) 814-819, siehe S. 73,81.
- 73) Roumantzeff M., Biron G., Charbonnier C., Poirot P.: A standardized method measuring delayed cutaneous hypersensitivity. Its interest for detection of the risks related to impaired immune competence. 5 th International congress of Immunology, Kyoto 1983, siehe S. 4,15.
- 74) Sagaster P., Gruber F., Luger T., Micksche M.: Immunstatus bei Patienten mit benignen und malignen Mammatumoren. Therapiewoche, 31 (1981) 3117-3127, siehe S. 73.

- 75) Sauer H., Wilmanns W.: Internistische Therapie maligner Erkrankungen. Urban & Schwarzenberg Verlag, München, Wien, Baltimore 1985, siehe S. 78.
- 76) Schmidt. R. F., Thews G.: Physiologie des Menschen. Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York, 1980, siehe S.83.
- 77) Swan H. T., Knowelden J.: Prognosis in Hodgkin's disease related to the lymphocyte count. Brit. J. Haematol. 21 (1971) 343-349, siehe S. 82.
- 78) Seiler F. R., Sedlack H. H.: Tumormimmunologie und Ansätze zur Immuntherapie. Therapiewoche, 29 (1979) 8068-8081, siehe S. 85.
- 79) Sen L., Borella L.: Immunological rebound after cessation of long term chemotherapy in acute lymphocytic leukemia. Changes in distribution of T- and B-cell populations in bone marrow and peripheral blood. Brit. J. Haematol., 27 (1974) 477-487, siehe S. 82.
- 80) Sen. L., Borella L.: Clinical importance of lymphoblasts with tumormarkers in childhood acute leukemia. New Engl. J. Med. 292 (1975) 828-832.
- 81) Simon C.: Klinische Pädiatrie. Schattauer Verlag GmbH Stuttgart, Germany, 1983, siehe S. 541
- 82) Stenger D., Delbrück H., Krumrey K., Zaun H.: Standardisierte Recall-Antigentestung bei Patienten mit

malignem Melanom, endogenen Ekzematikern und Gesunden. Zeitschr. Hautkrankh., 58 (1983) 293-304, siehe S. 73.

- 83) Stjernswärd J., Vánky F., Jondal M., Wigzell H., Sealy R.: Lymphopenia and change in distribution of human B- and T-lymphocytes in peripheral blood induced by irradiation for mammary carcinoma. Lancet, (1972) 1352-1356, siehe S. 85.

- 84) Vogt P., Hugematter H., Defayolle M., Müller W.: Die zelluläre Immunität bei rheumatischen Erkrankungen, geprüft mit dem Multitest und in-vivo-Methoden. Einflüsse der medikamentösen Therapie. Akt. Rheumatol., 9 (1984) 58-64, siehe S. 82,84.

- 85) Vorlaender K. O.: Immunologie. Thieme-Verlag, Stuttgart 1983, siehe S. 76,85.

- 86) Wahn V., Ebell W., Haffner G.: Immunologische Differentialdiagnose rezidivierender Infektionen im Kindesalter. Teil 1. Monatsschrift des Marburger Bund 1984,2, siehe S. 79.

Danksagung

Herrn Prof. Goetz danke ich für die großzügige Unterstützung meiner Arbeit mit den erforderlichen Mitteln und mit seinem persönlichen Einsatz, für die Überlassung des Themas und für die Überlassung des Arbeitsraumes auf der Station Intern 3.

Den Schwestern der Station Intern 3 danke ich für ihre Hilfe bei der Untersuchung schwerkranker Kinder.

Herrn Prof. Haas danke ich für seine großzügige Unterstützung mit Ratschlägen aus onkologischer Sicht, Herrn Prof. Belohradsky danke ich für seine Ratschläge aus immunologischer Sicht.

Herrn Dr. Kiess danke ich für viele praktische und moralische Unterstützung.

Der Firma Merieux danke ich für ihre großzügige Unterstützung mit Literatur und praktischen Tips.

Der Firma Lederle danke ich für ihre entgegenkommende Unterstützung mit Literatur.

Meinem Vater danke ich für seine Unterstützung mit Büchern, Literatur und mit vielen guten Ratschlägen.

Lebenslauf

Name: Christoph Wilmanns

Geburtsdatum: 17. 04. 60

Geburtsort: Marburg a. d. Lahn

Eltern: Vater: Prof. Dr. med. Wolfgang Wilmanns
Mutter: Dr. med. Elisabeth Wilmanns, geb. Klöckner

Wohnung: Wilhelmstraße 1, 89 Augsburg

Familienstand: ledig

Schul Ausbildung: Grundschule 1966-1970
Gymnasium 1970-1979
Uhlandgymnasium Tübingen 1970-1977
Wittelsbacher Gymnasium München 1977-1979
Großes Latinum, Graecum
Abitur 1979, Note 1,6

Studium: Ludwigs-Maximilians-Universität München 1979-1986
Praktisches Jahr 1985-1986
Chirurgie: Klinikum Ingolstadt
Innere: Klinikum Ingolstadt
Pädiatrie: Kinderklinik Augsburg

Ärztliche Prüfung

1. Abschnitt 1983

2. Abschnitt 1985, Note gut

3. Abschnitt 1986, Note gut

Zivildienst: 1. 7. 86 - 28. 2. 88: II Chirurgi-
sche Klinik im Zentralklinikum
Augsburg, Direktor: Prof. Dr. med
J. Witte.

11. 6. 87

Christoph Wilmanns

